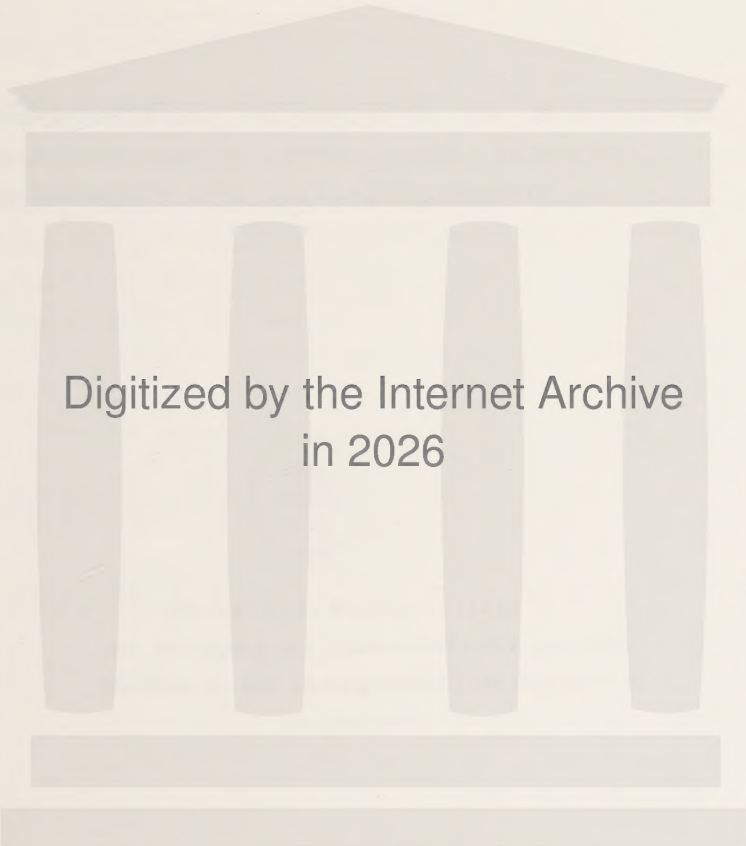


**NEPHROBLASTOM, NEUROBLASTOM UND
EMBRYONALES RHABDOMYOSARKOM:
HISTOLOGISCH-KLINISCHE KORRELATION
UND LITERATURÜBERSICHT**

Martin Middeke

1977



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555625_0013

Aus dem Pathologischen Institut
der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Max Eder

NEPHROBLASTOM , NEUROBLASTOM UND EMBRYONALES
RHABDOMYOSARKOM : HISTOLOGISCH - KLINISCHE
KORRELATION UND LITERATURÜBERSICHT



Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der gesamten
Medizin an der Ludwig-Maximilian-Universität
zu München

vorgelegt von
MARTIN MIDDEKE

aus
OLSBERG

Jahr
1976

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. M. Eder

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. P. Meister

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 18.01.1977



Herrn Prof. Dr. med. M. Eder und Herrn Prof. Dr. med. P. Meister danke ich dafür, daß sie mir das Thema zur Verfügung gestellt haben und für die Ratschläge bei der Ausarbeitung, sowie die Hilfe bei der Revision der histologischen Präparate.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. K. Betke (Direktor der Univ. -Kinderklinik im Dr. v. Haunerschen Kinderspital), Herrn Prof. Dr. med. W. Ch. Hecker (Direktor der Kinderchirurgischen Klinik der Univ. -Kinderklinik), Herrn Prof. Dr. med. F. Lampert (ehemaliger Abteilungsleiter der Abteilung für pädiatrische Hämatologie) und Frau Dr. med. G. Janka (wiss. Assistentin an der Abteilung für pädiatrische Hämatologie), ohne deren Unterstützung die dieser Arbeit zugrunde liegende kliniko-pathologische Korrelation nicht möglich gewesen wäre.

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS	1
I. EINLEITUNG	4
II. NEPHROBLASTOM	6
1.) Vorkommen	6
2.) Histiogenese	6
3.) Erbllicher Faktor bei Wilms-Tumor	7
4.) Wilms-Tumor und andere Mißbildungen	7
5.) Alters- und Geschlechtsverteilung	9
6.) Lokalisation	11
7.) Metastasen und Recidive	13
8.) Symptome	13
9.) Klinische Stadieneinteilung	14
10.) Makroskopie	14
11.) Histologie	16
12.) Diagnose und Differentialdiagnose	16
13.) Prognose	17
14.) Therapie	18
15.) Eigene Beobachtungen	20
a) Histologie	20
b) Makroskopie	24
c) Klinik	24
d) Symptome	25
e) Alters- und Geschlechtsverteilung	26
f) Lokalisation	29
g) Metastasen und Recidive	30
h) Nephroblastom und andere Mißbildungen	32
i) Prognose	32
16.) Diskussion der Ergebnisse	40

III. NEUROBLASTOM	43
1.) Vorkommen	43
2.) Entwicklungsgeschichte , Ätiologie, Klassifizierung	43
3.) Familiäres Auftreten und Cytogenetik	45
4.) Neuroblastom und andere Mißbildungen	45
5.) Alters- und Geschlechtsverteilung	46
6.) Lokalisation	46
7.) Metastasen	46
8.) Symptome	47
9.) Klinisches Stadium	47
10.) Makroskopie	48
11.) Histologie	48
12.) Antigeneigenschaften	49
13.) Diagnose und Differentialdiagnose	49
14.) Spontanremission	51
15.) Prognose	52
16.) Therapie	53
17.) Eigene Beobachtungen	54
a) Histologie	54
b) Makroskopie	58
c) Klinik	58
d) Symptome	59
e) Alters- und Geschlechtsverteilung	60
f) Lokalisation	62
g) Metastasen und Recidive	63
h) Neuroblastom und andere Mißbildungen	63
i) Prognose	64
18.) Diskussion der Ergebnisse	71

IV. RHABDOMYOSARKOM	73
1.) Vorkommen	73
2.) Entwicklungsgeschichte	74
3.) Alters- und Geschlechtsverteilung	75
4.) Lokalisation	75
5.) Metastasen und Recidive	76
6.) Symptome	77
7.) Klinische Stadieneinteilung	77
8.) Makroskopie	78
9.) Histologie	79
10.) Diagnose und Differentialdiagnose	80
11.) Prognose	81
12.) Therapie	82
13.) Eigene Beobachtungen	83
a) Histologie	83
b) Klinik	83
c) Symptome	83
d) Alters- und Geschlechtsverteilung	86
e) Lokalisation	87
f) Metastasen und Recidive	87
g) Prognose	87
14.) Diskussion der Ergebnisse	88
V. ZUSAMMENFASSUNG	89
VI. LITERATURVERZEICHNIS	91
Lebenslauf	99

I. EINLEITUNG

Krebs ist im Kindesalter (1-15 Jahre), nach den Unfällen (34%), die 2. häufigste Todesursache mit 12,3% - dies geht aus Statistiken in den USA und in England hervor, wo Krebs-Todesfälle bei Kindern statistisch erfaßt werden. Es folgen an dritter Stelle angeborene Mißbildungen und Pneumonien. Unter den malignen neoplastischen Erkrankungen im Kindesalter betragen die Leukämien 43%, ZNS mit Auge 21%, Neuroblastom 12%, Nephroblastom 11%, Sarkome 10% und Leber 3%.

Diese Arbeit befaßt sich mit embryonalen Tumoren. Das eigene Untersuchungsgut umfaßt 61 Nephroblastome (Wilms-Tumor), 47 Neuroblastome und Ganglioneurome, sowie 24 Rhabdomyosarkome aus einem Patientenkollektiv der Jahre 1965 - 1974.

Es wurde eine Revision der histologischen Schnitte dieser Tumoren am Pathologischen Institut der Universität München vorgenommen, aufgrund dessen eine gezielte pathologisch-histologische Gruppeneinteilung möglich war. Klinische Unterlagen zu den einzelnen Fällen wurden vom Dr. v. Hauer'schen Kinderspital in München zur Verfügung gestellt, in dem auch die meisten der Patienten behandelt wurden.

Bei den embryonalen Tumoren handelt es sich um Geschwulste, welche während der embryonalen, fetalen oder frühen postnatalen Entwicklung aus einem Organrudiment oder aus einem noch unreifen Gewebe entstehen. Der embryonale Tumor wächst weiter als embryonales Gewebe -mehr oder weniger unreif-, er kann sogar Differenzierung in mehrere Gewebearten aufweisen als sein Ursprungsgebiet : z.B. ein Rhabdomyosarkom in einem embryonalen Nierentumor (=embryonal mixed tumour).

Die Zeit in der ein embryonaler Tumor entsteht ist nicht auf die em-

bryonale Periode (=die ersten 2 intrauterinen Monate) beschränkt. Viele Gewebe reifen und differenzieren sich noch während der fetalen und post-natalen Periode :z.B. die Differenzierung der Retina bis zum 7. Fetalmonat und später, neue Nephronen entstehen noch nach der Geburt, Medulloblasten vermehren sich in bestimmten Hirnanteilen bis zum 2. Lebensjahr, sympathische Neuroblasten und Ganglien proliferieren wahrscheinlich bis zum 10. Lebensjahr.

Embryonale Tumoren sind gleichzeitig Neoplasmen und Mißbildungen. Sie sind von Anfang an neoplastische Mißbildungen, d.h. sie bilden sich zum Zeitpunkt der Entwicklung des betroffenen Gewebes aus welchem sie entstehen. Ein Nephroblastom z.B. ist keine erworbene Läsion in einer vorher normal entwickelten Niere, sondern stellt einen neoplastischen Anteil des renalen Blastems selbst dar und entsteht in einem früheren oder späteren Stadium der Entwicklung dieses Blastems. Ein embryonaler Tumor entsteht aus einem Gewebe, welches obwohl noch unreif schon in seiner prospektiven Differenzierung festgelegt und eingeschränkt ist. Der Tumor kann nur solche Strukturen produzieren, welche dieses spezielle Blastem bilden kann. Beim Teratom, welches auch intrauterin entsteht, können dagegen alle Differenzierungsmöglichkeiten realisiert werden. (WILLIS, 1962).

Beim embryonalen Tumor ergibt sich die Frage, ob er im Gegensatz zum Erwachsenentumor der mit der Zeit immer anaplastischer wird, allgemein die Tendenz hat mit der Zeit auszudifferenzieren-so wie das Neuroblastom z.B. über das Ganglioneuroblastom zur gutartigen Variante dem Ganglioneurom ausreifen kann.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, eine pathologisch-histologische Klassifizierung der embryonalen Tumoren zu finden, die gleichzeitig eine Aussage über die Prognose zuläßt.

II. NEPHROBLASTOM

(Synonyme: Adeno-Sarkom der Niere, Misch tumor der Niere, Wilms-Tumor).

1.) Vorkommen

1899 wurde dieser Tumor von Max Wilms als embryonale Mischgeschwulst der Niere beschrieben. Er ist mit 11 % unter den malignen Erkrankungen im Kindesalter fast genauso häufig wie das Neuroblastom und steht hinter diesem an 4. Stelle. Der Tumor tritt in der ganzen Welt gleichmäßig mit einer Häufigkeit von ungefähr 1:10.000 Neugeborene auf. Die Morbidität beträgt 1 Nephroblastom pro Jahr auf 200.000 Kinder zwischen 0 und 14 Jahren (INNIS, 1972; MILLER, 1969).

2.) Histogenese

Das Nephroblastom ist der Tumor des renalen Blastems, auch wenn Skelettmuskulatur oder andere ortsfremde Gewebe gefunden werden. Dies wird als Heteroplasie innerhalb des Blastems selbst angesehen (WILLIS, 1962).

Die undifferenzierten Zellen der Nierenanlage sind die Mutterzellen aller Nierenstrukturen und auch aller epithelialen und nicht epithelialen Komponenten der Misch tumoren der Niere. Das metanephrogene Blastem ist das Stammgewebe, der Vorläufer des Nephrons und der interstitiellen Elemente (WILLIS, 1962).

Die plausibelste Erklärung für das Vorkommen von verschiedenen Geweben, die normalerweise nicht in der Niere vorkommen ist die, daß der Tumor von Embryonalzellen abstammt, welche die Fähigkeit besitzen, sich nicht nur in renale Elemente sondern auch in Bindegewebe und Muskulatur umzuwandeln (MARSDEN, 1968).

Der Tumor geht aus der sich entwickelnden Niere hervor. Die Ausreifung des Tumorgewebes ist im embryonalen Stadium der Nierenentwicklung stehen geblieben und entspricht nicht dem physiologischen Stadium der Nierenentwicklung. Sein Wachstum ist exzessiv und kontinuierlich.

Die Entstehung neuer Nephrone aus der embryonalen Anlage findet während des fetalen Lebens und noch kurze Zeit nach der Geburt statt, sodaß auch während dieser Zeit noch embryonale Tumoren entstehen können (WILLIS).

3.) Erbllicher Faktor bei Wilms-Tumor?

WILLIS (1962) lehnt die Möglichkeit vererbter Wilms-Tumoren ab. In unserer Literaturübersicht fanden wir drei Berichte familiär gehäuft aufgetretener Nephroblastome. 1955 beschrieben FITZGERALD und HARDIN ein Mädchen, bei welchem im Alter von 14 Monaten und mit 6 Jahren, erst rechts dann links, histologisch gesicherte Wilms-Tumoren auftraten. Der Vater (42 Jahre) war mit 4 Jahren ebenfalls an einem Nierentumor operiert worden - von dem uns allerdings keine histologische Diagnose vorliegt. Da jedoch bei der älteren Schwester (11 Jahre) der kleinen Patientin mit 6 Monaten ebenfalls ein mikroskopisch bestätigtes Nephroblastom entfernt werden mußte, liegt die mögliche Vererbung der Anlage zur Entwicklung solch eines Tumors nahe. Dieselben Autoren weisen auf 5 andere zwischen 1897 und 1940 erschienene Literaturberichte über insgesamt 13 Geschwister hin mit jedoch nur z. T. histologisch als Wilms-Tumoren bewiesenen Nierengeschwulsten. STRØM (1957) berichtet über eine Familie, bei welcher innerhalb von 3 Generationen fünf Familienmitglieder an "Bauch- bzw. Nierentumoren" erkrankten. Der sichere histologische Nachweis eines Nephroblastoms liegt jedoch nur einmal vor. In der 1964 von ZUNIN und SOAVE erschienene Arbeit wird von 2 Geschwistern mit Wilms-Tumoren und gleichzeitig bestehendem nephrotischem Syndrom berichtet. Beide Kinder erkrankten manifest noch vor Erreichen des 1. Lebensjahres.

4.) Wilms-Tumor und andere Mißbildungen.

Wilms-Tumoren wurden in cystischen, ektopischen, solitären und Hufeisennieren gefunden. Außerdem sind auffallend häufig Zusammentreffen mit Fehlen der Iris, genitalen Mißbildungen und gleich- oder contralateralen Hemihypertrophien beschrieben worden (KISSANE, 1967). JAGASAI (1965) fand unter 116 Fällen mit Wilms-Tumoren neben 12mal bilateralem Befall 7mal (=6%) eine Vergesellschaftung mit Mißbildungen des harnbildenden- oder ableitenden Systems. Fünfmal befand sich diese Mißbildung auf der gleichen Seite wie der Tumor und zweimal traten die Mißbildungen bei

bilateralen Tumoren auf. Im Gegensatz zu dem relativ hohen Prozentsatz von 6% Mißbildungen im Bereich der oberen Harnwege, fanden sich solche an anderen Organen nur in 2 Fällen (1,7%): einmal lag die Kombination eines Wilms-Tumors mit einer Herzmißbildung und einmal mit einem Fehlen der Lungen vor.

Wilms-Tumoren in Hufeisennieren wurden von QUIGGEN und CERNY (1965) nur 7mal in der Literatur seit 1895 gefunden. Sie fügten einen eigenen Fallbericht hinzu. Wir konnten außerdem noch 8 (z. T. nur erwähnte) Wilms-Tumoren in Hufeisennieren der Literatur entnehmen. LATHEN et. al. (1962) sehen keinen Unterschied zwischen Wilms-Tumoren in normalen Nieren und in Hufeisennieren bezüglich Operation und Erfolg. Bei Mac QUIGGEN und CERNY ergaben sich wegen der Gefäßanomalien Schwierigkeiten bei der Operation.

MILLER et al. (1964) berichten von 440 Kindern mit Wilms-Tumoren bei welchen sie in einem hohen Prozentsatz Mißbildungen beobachteten, u. a. in 6 Fällen ein bilaterales Fehlen der Iris, z. T. kombiniert mit Katarakt, Glaukom, Ohrmuschelmißbildungen, Mikrocephalie, geistiger Retardierung und mangelnder Skelettentwicklung. Während im allgemeinen mit einem kongenitalen Fehlen der Iris von 1:56.000 Geburten (SHAW et al., 1960) zu rechnen ist, liegt das Verhältnis bei diesen Kindern bei 1:73. Weitere Mißbildungen traten wie folgt auf: 5mal eine Hypospadie, 11mal nicht descendierte Hoden, 4mal Hufeisennieren, 5mal Duplikation von Niere und Ureter.

Mißbildungen des Urogenitaltraktes: das häufige Vorkommen von Wilms-Tumoren mit Anomalien des Urogenitaltraktes weist nach Ansicht der Autoren darauf hin, daß die Tumorbildung durch teratogene Einflüsse auf diesen Trakt gesteuert wird. ANGSTRÖM (1965) glaubt, daß zu einem frühen Zeitpunkt der fetalen Entwicklung ein Störfaktor durch Verletzung der Gonadenanlage Genitalmißbildungen hervorruft, und der auf der anderen Seite auch die wachsende Niere beeinflußt und in ihr embryonales Gewebe retiniert, welches sich später zum Tumor entwickelt. ANGSTRÖM berichtete von einem Fall mit echtem Agonadismus und Wilms-Tumor.

Kongenitale Hypertrophien wurden von MILLER 3mal diagnostiziert-kombiniert mit ausgesprochen vielen Naevi und Hämangiomen. Auch BEMSON et al. (1963) berichten von Wilms-Tumoren und Hemihypertrophien. Aus einem Literaturüberblick (1927-1960) lassen sich ca. 10 Fälle entnehmen.

Folgende paraneoplastischen Syndrome konnten beim Wilms-Tumor gefunden werden:akute hämolytische Anämie, Thrombocytopenie und Purpura =nephrohämolytisches Syndrom bei einem 5 Jahre alten Buben (BONIFACI, 1964). Einen Fall von Hypoglykämie bei einem 4,5 Jahre alten Bub mit Wilms -Tumor beschreibt LOUFTI (1964). Die Hypoglykämie verschwand nach der Tumor-Exstirpation wieder. ZUNIN (1964) beschrieb ein Geschwisterpaar mit Wilms-Tumor und nephrotischem Syndrom.

Die Autoren weisen dringend darauf hin intraoperationem immer noch auf eventuelle andere Mißbildungen zu achten.

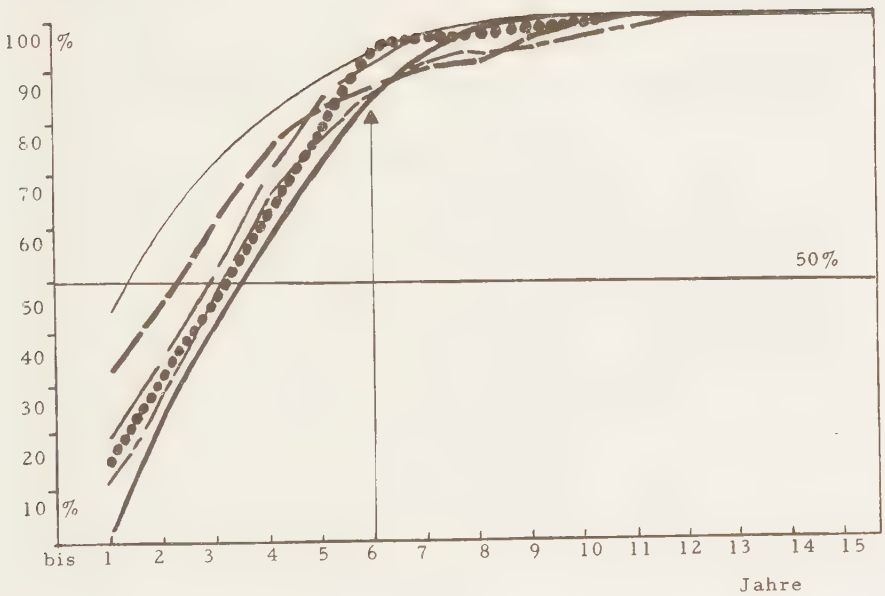
5.) Altersverteilung und Geschlechtsverteilung

Die Altersverteilung zeigt in der Literatur (BIELKE 1964, KINZEL und MILLS 1960, KLAPPROTH 1959, LATTIMER 1959, COLLINS 1958, sowie MARSDEN, H. B., 1968) eine weitgehende Übereinstimmung:charakteristisch ist der steile Anstieg bis zum 6. Lebensjahr (bereits 85-95 % aller Wilms-Tumoren), dann folgt nur noch ein geringer Anstieg, d.h. bis zum 10. Lebensjahr schon fast 100%. Die ersten 12 Monate sind am häufigsten von allen Kindern bis 15 Jahre betroffen. Die Zeit vom 2. bis zum 6. Lebensjahr ist etwa gleich häufig betroffen; danach kommt ein Abfall-nach dem 10. Lebensjahr treten nur noch sehr selten Fälle auf.

Geschlechtsverteilung: WILLIS (1962) gibt anhand von Literaturstudien eine Geschlechtsverteilung von 2:1-weiblich:männlich an. In seiner eigenen Serie war das Verhältniss gleich 21:19. KISSANE UND SMITH (1967) sowie MICHAEL (1964) fanden keine besondere Bevorzugung des einen oder anderen Geschlechts. Auch wir konnten bei der Durchsicht größerer Serien eine fast gleichmäßige Verteilung der Wilms-Tumoren auf beide Geschlechter feststellen.

Graphische Darstellung der prozentualen Altersverteilung in 6 veröffentlichten Serien:

Abb. 1



- BIELKE (1964)
- KINZEL und MILLS (1960)
- KLAPPROTH (1959)
- LATTIMER (1959)
- COLLINS (1958)
- MARSDEN (1968)

6.) Lokalisation

Einige Autoren messen der Lokalisation eine Bedeutung hinsichtlich der Prognose bei, von anderen Autoren wird dies abgelehnt. Die Widersprüchlichkeit wird deutlich, wenn man die Ergebnisse von LATTIMER et al. (1959) und die von GARCIA et al. (1963) miteinander vergleicht. Während LATTIMER die beste Prognose bei Lokalisation des Tumors am unteren Nierenpol findet, da 1. besser palpabel und 2. besser geschützt vor lokaler Extension, da von Fett umgeben - hingegen der obere Nierenpol durch die Nachbarschaft zum Zwerchfell und größeren Gefäßen sich leichter ausbreiten kann -, findet GARCIA die schlechteste Prognose für diese Lokalisation. Eine Erklärung für die gegensätzlichen Ergebnisse ist nicht auszumachen.

Wilms-Tumoren kommen im allgemeinen unilateral vor und in der Einzahl. Aber auch multiple und diffuse und/oder bilaterale Tumoren werden beobachtet (WILLIS, 1962). Im allgemeinen ist das Vorkommen auf beiden Seiten gleich (MICHAEL, 1964; KISSANE, 1967).

Die Angaben über primär bilaterales Vorkommen schwanken in der einschlägigen Literatur zwischen 1,4% (ABESHOUSE, 1957) und 10,3% (Mc CLENDON, 1960). Viele Autoren stellen das häufigere Auftreten von zwei primären Nierentumoren zugunsten einer Metastasierung in das contralaterale Organ in Frage. WILMS selbst gibt einen Prozentsatz von 7,2% an (Zitat von 1899 bei WOLFROM, 1958), KISSANE (1967) von 10%. Anhand einiger größerer Statistiken über das Vorkommen primär bilateraler Wilms-Tumoren läßt sich ein Mittelwert von 5,2% errechnen. Dieser Wert entspricht auch dem von JAGASIA (1964) gefundenen Prozentsatz von 5,4%.

Zur Frage ob ein primär bilateraler Tumor besteht, oder ob es sich um eine Metastasierung in das contralaterale Organ handelt: von den beschriebenen Fällen mit bilateralen Wilms-Tumoren wurden nur einige primär klinisch als solche diagnostiziert - bei JAGASIA (1964) betrug das Intervall zwischen Diagnose des 1. Tumors und der des 2. Tumors ca. 9 Monate. Von

den 3 bilateralen Tumoren, über die in der Literatur berichtet wurde (MARTIN, KLOECKER, 1961), waren nach der klinischen Untersuchung zunächst alle als unilateral angenommen und erst intraoperativ bzw. in einem Fall bei der Autopsie nach 9 Monaten gefunden worden. Nach Ansicht der Autoren spricht die Tatsache, daß zur Zeit der OP der kleinere Tumor größer war als irgendeine sichtbare Metastase, für primär multiple Geschwulste. Als Beweis für 2 primäre Tumoren in 12 von 116 Fällen mit Nephroblastom werden von JAGASIA (1964) et al. folgende Beobachtungen gewertet:

1. beide Tumoren wurden annähernd gleichzeitig **entdeckt** und dabei keine Metastasen an anderer Stelle,
2. in jeder Niere fanden sich solitäre Tumoren,
3. intraoperativ bestand kein Anhalt für ein expansives Wachstum mit Überschreiten der Mittellinie,
4. auch hier war der kleinste Tumor in der Niere zur Zeit der OP größer als Metastasen in anderen Organen,
5. da bei unilateralem Befall die gesunde Niere in keinem der 41 sezierten Fälle Sitz von Metastasen war, glauben die Autoren, daß Wilms-Tumoren nur selten in das contralaterale Organ metastasieren.

Sehr seltene extrarenale Lokalisationen :

EDELSTEIN beschrieb 1965 einen rechts retroperitoneal gelegenen Tumor, von der Unterfläche der Leber ausgehend bis in Höhe des Beckenkammes und über die Mittellinie reichend. Die rechte Niere war bis auf den unteren Pol vollkommen von dem Tumor umwachsen. Nirgendwo war jedoch ein Kapseleinbruch, sodaß die völlig intakte Niere bei der OP belassen werden konnte. Der Autor hält es für möglich, daß der Tumor seinen Ursprung in einer doppelt angelegten Niere hat. Er fand jedoch makroskopisch und mikroskopisch keinen Anhalt hierfür. EDELSTEIN gibt noch einen Hinweis, daß MAYSON et al. bei einem 3-jährigen Mädchen einen Tumor im hinteren Mediastinum fanden, welcher histologisch ein Wilms-Tumor war.

7.)Metastasen und Recidive

Übereinstimmend nennen alle Autoren die Lunge als den häufigsten Ort der Metastasierung. Es folgen mit wechselnder Häufigkeit das Abdomen, die Leber und Lymphknoten. Etwa die Hälfte aller Wilms-Tumoren metastasiert, meist hämatogen und erst relativ spät (SUTOW et al., 1970).

BACHMANN (1969) fand in seinen Beobachtungen über 309 Säuglinge mit Nephroblastom, in der Gruppe der sicher pränatal manifest gewordenen Tumoren, in keinem Fall Metastasen. Hingegen beschreibt JURUKOVA (1961) ein Neugeborenes mit massiven multiplen Metastasen.

Orte der Metastasierung in der Reihenfolge Ihrer Häufigkeit:

Lunge, Abdomen (contralaterale Niere, Leber, Pankreas), Skelett, Lymphknoten, Herz, Hirn. (siehe zur Metastasierung auch S.30).

8.)Symptome

Die Auswertung von 8 großen Serien, die veröffentlicht wurden ergibt folgende prozentuale Verteilung für die Symptomatik der Wilms-Tumoren:

60-100% palpabler Tumor, "großes Abdomen"

30-44 % Schmerzen

15-44 % Temperaturerhöhung bzw. Fieber

10-30 % Mikro-oder Makrohämaturie

4-60 % Blutdruckerhöhung

(PALECEK et al. 1965, BERNHEIM et al. 1964, GARCIA et al. 1963, KINZEL et al. 1960, ABESHOUSE 1957, JOHNSON et al. 1955, LATTIMER et al. 1959, KRETSCHMER et al. 1931)

Die große Diskrepanz in den Angaben über die %-Häufigkeit der Blutdruckerhöhung in der Literatur ergibt sich möglicherweise daraus, daß z. T. keine Blutdruckmessungen durchgeführt wurden. GARCIA et al. berichten allgemein, daß mit zunehmender Erkrankung eine Blutdruckerhöhung gefunden wird. In Einzelberichten mit Blutdruckerhöhung fallen die großen Ausmaße des Tumors auf. Außerdem fällt auf, daß diese Geschwulste in Hufeisennieren bzw. 1mal bilateral auftraten. In einem Fall mit einer extremen Blutdrucksteigerung von systolisch auf 300 mmHg (bei einem 10 Monate alten Bub)

wird dieser von den Autoren nicht nur durch den Tumor allein, sondern auch noch durch die massive glomeruläre Schädigung bei Glomerulonephritis erklärt.

Die Ursache für die Blutdrucksteigerung ist wohl durch die renale Ischämie bedingt, die den Renin-Angiotensin-Mechanismus in Gang setzt. Ein spez. humoraler Faktor konnte bisher nicht gefunden werden. KISSANE und SMITH (1967) beschrieben Fälle von Polycythämie bei Wilms-Tumor, bei denen ein Nachweis von Erythropoetin aus dem Tumor und den Metastasen möglich war.

9.) Klinische Stadieneinteilung

Dem klinischen Stadium kommt in Bezug zur Prognose eine wichtige Rolle zu (siehe unter Prognose). In Tabelle 1 auf der folgenden Seite sind die beiden bekanntesten Einteilungen nebeneinandergestellt.

10.) Makroskopie

Während JOHNSON und MARSHALL (1955) glauben, daß die Tumorgroße bzw. das Tumorgewicht keine Rolle hinsichtlich der Prognose spielen, wird in anderen Arbeiten auf dieses Kriterium Wert gelegt (GARCIA 1963). An der Mayo Clinic konnten KINZEL et al. 1960 folgende Statistik aufstellen:

<u>Tumorgewicht</u>	<u>beobachtete Fälle</u>	<u>5Jahre-oder längere Überlebens-</u>	<u>zeit</u>
unter 300g	18	44%	
über 300g	14	29%	

Daraus geht eindeutig die bessere Prognose für kleinere Tumoren hervor.

Wilms-Tumoren sind zu einem hohen Prozentsatz abgekapselt. Die Kapsel ist in einigen Fällen sehr derb, teilweise besteht sie nur zur Nierenoberfläche hin, während das Nierenparenchym infiltriert wird und teilweise ist die Kapsel an der Oberfläche schon durchbrochen oder sie ist sehr dünn und bricht intraoperativ, was die Gefahr der Bildung von Abklatzmetastasen im Bauchraum natürlich sehr erhöht.

Die Schnittfläche der Tumoren wird zumeist als weißlich bis grau bezeichnet, oder mehr rosa wenn hämorrhagische Nekrosen vorhanden sind. Die Konsistenz ist markig weich bis bröckelig, oft sind Erweichungen bis hin zur Cystenbildung mit Kapsel beobachtet worden.

Tabelle 1 Klinische Stadieneinteilung bei Wilms-Tumor

Stadium	FLEMING u. JOHNSON, 1970	D' ANGIO, 1972
I	Auf Niere begrenzt: A) kleiner als 6cm $\emptyset$ ohne Kapselbeteiligung B) größer als 6cm $\emptyset$ mit Kapselbeteiligung	Auf Niere begrenzt und völlig reseziert: Nierenkapsel intakt, keine Tumorrupitur, kein Resttumor
II	Auf Nierenlager begrenzt: A) Ausdehnung außerhalb Nierenkapsel, ohne Infiltration der Umgebung B) Tumor in Nierengefäßen C) Tumorgewebe in Nierenhiluslymphknoten	Ausbreitung über Niere hinaus, aber völlig reseziert: in perirenales Weichteilgewebe eingedrungen, paraaortale Lymphknoten beteiligt, Nierengefäße außerhalb der Niere infiltriert und gefüllt mit Tumorthromben, kein Resttumor außerhalb d. Resektionsrands.
III	Auf Abdomen begrenzt: A) Mit Infiltration der Umgebung, z. B. Zwerchfell, Milz, Kolon, Magen, Pankreas, Leber B) Bei OP eingetretener Tumorkapselriß mit Tumorstreuung, Primärtumor nicht resezierbar C) Tumorzapfen in Vena cava. Bilateraler Wilms-Tumor.	Nichthämatogener Resttumor auf Abdomen beschränkt: 1. Tumorbiopsie oder-rupitur vor oder während der Operation 2. Peritoneale Absiedelungen 3. Extraparaaortaler Lymphknotenbefall 4. Nicht resezierbar infolge Infiltration vitaler Strukturen
IV	Metastasen außerhalb des Abdomens: z. B. in Lunge, Gehirn, Knochen	Hämatogene Metastasen: Außerhalb Gruppe III, z. B. Lunge, Leber, Knochen, Gehirn
V	-----	Bilaterale Nierenbeteiligung, zu Beginn oder später

11.) Histologie

1. Undifferenzierte Anteile, die dem frühen embryonalen Nierenkeimgewebe entsprechen. Alle Stufen der Transformation dieses Gewebes in differenziertes Nierengewebe oder heterotropes Gewebe sind zu sehen.

2. Epitheliale Anteile, sehr mannigfaltig-in erster Linie tubulär, alle Reifungsstufen, selten Glomerula-Vorstufen.

3. Mesenchymale Anteile: von der jungen spindeligen Mesenchymzelle differenzieren sich alle nicht-epithelialen Komponenten wie Fasern, Gefäße, Fett, Knochen, Knorpel, gestreifte und glatte Muskulatur. Unreife Mesenchymalzellen begleiten unreife epitheliale Elemente. Manchmal besteht ein Übergang des Einen in das Andere: das unreife Keimgewebe der Niere und des Tumors, der sich davon ableitet kann sowohl eine Differenzierung in epitheliale als auch in mesenchymale Gewebe erfahren.

4. Andere Gewebe: nervöse Elemente (MASSON, 1957)-wird von WILLIS (1962) bestritten.

12.) Diagnose und Differentialdiagnose

Neben der Palpation als erste diagnostische Maßnahme kommt der Röntgenuntersuchung die entscheidende Bedeutung zu. Das IV-Pyelogramm gibt Aufschluß über die tumorbedingte Deformierung des Kelchsystems. In Zweifelsfällen kann auch noch eine Nierenangiographie angeschlossen werden. Die Lunge sollte routinemäßig mit geröntgt werden, um eventuell vorhandene Metastasen zu erkennen (LAMPERT, 1974).

Differentialdiagnostisch kommt vorallendingen das Neuroblastom in Frage; das Vorkommen von Vanillinmandelsäure im Urin kommt beim Nephroblastom nicht vor und ist somit ein wichtiger differentialdiagnostischer Parameter. Weiter kommen in Betracht ein urogenitales Rhabdomyosarkom, eine Hydronephrose, ein perinephritischer Abszeß oder eine cystische Degeneration der Niere.

13.)Prognose

Für die Überlebenszeit wichtige Faktoren sind die Ausbreitung des Tumors, das heißt das klinische Stadium und die Art der Therapie. In den letzten Jahren ist jedoch auch die Bedeutung der Histologie und Ausreifung des Tumorgewebes in bezug auf die Prognose immer stärker betont worden (MÄKINEN, RAPOLA 1975). Entgegen den Berichten von BURGERT und GLIDEWELL 1967, LATTIMER et al. 1959, MARGOLIS et al. 1973, PEREZ et al. 1973 soll das Alter der Patienten keine entscheidende Rolle für die Prognose spielen (MÄKINEN und RAPOLA 1975, PLATT und LINDEN 1964, JEREB und SANDSTEDT 1973).

Früher sind von den verschiedensten Autoren immer wieder andere Faktoren genannt worden: Alter, frühe Diagnose und Therapie, klinische Symptome und ihre Dauer, makroskopische Eigenschaften (Größe und Gewicht), Lokalisation, Kapseldurchbruch, Veneneinbruch, Stadieneinteilung, mikroskopisches Verhalten, Therapie.

Drei entscheidende Faktoren sind sicher das klinische Stadium, die histologische Differenzierung sowie die Therapie.

COLLINS stellte 1955 folgende Regel auf: die Risikoperiode nach Entfernung des Tumors (d.h. die Zeit, innerhalb welcher es zum Recidiv bzw. zur Metastasenbildung kommen kann) läßt sich errechnen aus: 2mal das Alter des Patienten z. Z. der Therapie + 9 Monate. Mit der Hinzurechnung der 9 Monate berücksichtigt COLLINS die Tatsache, daß der Tumor schon in utero 9 Monate gewachsen sein kann. Beispiel: wenn bei einem Kind im Alter von 12 Monaten ein maligner Tumor diagnostiziert und entfernt wird, beträgt die Risikoperiode: 2mal 12 Monate + 9 Monate = 33 Monate. Das bedeutet: zeigt das Kind nach 33 Monaten keine Anzeichen eines Rezidives oder einer Metastasierung, so gilt es als geheilt.

COLLINS selbst konnte seine Hypothese durch eine große Untersuchung an 340 Kindern mit malignen Tumoren unterstreichen: von 235 Patienten, die ein Recidiv bekamen, befanden sich nur 2 außerhalb der für sie errechneten Risikoperiode! (32 Kinder lebten z. Z. der Auswertung noch innerhalb

der Risikoperiode und 73 (=21,5%) hatten diese Zeit überlebt und konnten somit als geheilt gelten.

14.) Therapie

Tabelle 2

Stadium	FLEMING und JOHNSON, 1970	D'ANGIO, 1972
I	Nephrektomie, 2000-3000 rad auf Nierenlager, AMD VCR je 1mal wöchentlich, 6 Wo. lang. Bei Pat. unter 1Jahr keine Radioth., keine Chemotherapie.	Nephrektomie +/- oder Radioth. AMD täglich 5 Tg. hintereinander. Wiederholung nach 6 Wo., dann alle 3 Mo., insgesamt 6 Kuren innerhalb von 15 Monaten.
II(A+B)	Nephrektomie, 2000-3500 rad auf Nierenlager-2cm Rand, AMD VCR je 1mal wöchentlich, 6 Wo. lang, dann VCR alle 2 Wo. für 6 Wo., dann Wiederholung von AMD +VCR, insgesamt 6 Monate Chemotherapie.	Nephrektomie+Radiotherapie, jeweils 1 randomisierte Gruppe nur AMD oder nur mit VCR.
II C)	Nephrektomie, 2000-3500 rad auf gesamtes Abdomen mit Abdeckung der übrigen Niere und des weiblichen Beckens, AMD+VCR, VCR, 4 Kuren in 12 Mo..	1 randomisierte Gruppe mit AMD +VCR, 15 Mo.: AMD-Kuren wie in I, dazu ab 7. Tag VCR, 8 Wo. lang, Wiederholung von VCR-Zusatz alle 3 Monate.
III	Nephrektomie wenn möglich, 2000-3500 rad auf gesamtes Abdomen mit Abdeckung der übrigen Niere, AMD+VCR, VCR, 4 Kuren in 12 Monaten, dann individualisieren.	
IV	Nephrektomie wenn möglich, Strahlenfelder und -dosen je nach Fall AMD+VCR, VCR, 4 Kuren in 12 Monaten, dann individualisieren.	Nephrektomie+Radiotherapie, 1 randomisierte Gruppe mit präoperativ VCR am Tag 0 und 7, OP und Beginn von AMD am 14. Tag. VCR dazu am Tag 21 für weitere 5 Wochen. AMD+VCR alle 3 Monate, Gesamtdauer 15 Monate.

AMD=Actinomycin D

VCR=Vincristin

Dosierung:

AMD : $0,4 \text{ mg/m}^2$ /1 mal wöchentlich i.v., Höchsteinzeldosis 0,5 mg.
nach D'ANGIO $0,015 \text{ mg/kg}$ /täglich i.v., 5 Tage hintereinander.
VCR : $1,5 \text{ mg/m}^2$ /1 mal wöchentlich i.v., Höchsteinzeldosis 2,0 mg.
nach D'ANGIO $1,5 \text{ mg/m}^2$ /1 mal wöchentlich i.v., 8 Wochen hintereinander.

Postoperative Radiotherapie auf Tumorbett (1000 rad pro Woche)

<u>Alter</u>	<u>Gesamttumordosis</u>
0-18 Monate	1800-2400 rad
19-30 Monate	2400-3000 rad
31-40 Monate	3000-3500 rad
über 41 Monate	3500-4000 rad

Bei Lungenmetastasen:

beide Lungen 1400 rad/2,5 Wochen gleichzeitig mit Chemotherapie.

Bei Lebermetastasen:

3000 rad/4 Wochen gleichzeitig mit Chemotherapie.

15.) Eigene Beobachtungen

a) Histologie

Aus pathologisch-anatomischer Sicht interessiert uns besonders die histologische Differenzierung des Wilms-Tumors. Wir haben unsere 61 Fälle in 3 verschiedene Gruppen eingeteilt, was sich weitgehend mit anderen morphologischen Klassifizierungen deckt (MÄKINEN und RAPOLA 1975):

A) undifferenziertes Stadium (s. Abb. 2)

B) nur stellenweise Differenzierung mit zunehmender Ausbildung von Zellnestern und gelegentlich auch Tubuli (s. Abb. 3 und 4)

C) hochdifferenziertes Stadium mit fast durchwegs vorhandener tubulärer Differenzierung und gelegentlich erkennbaren glomerulären Strukturen (s. Abb. 5)

Die morphologische Subklassifizierung unseres Untersuchungsmaterials ergab 17 Patienten der Gruppe A, 34 Patienten der Gruppe B und 10 Patienten der Gruppe C.

Um die Malignität des Tumors zu beurteilen, wurden auch Mitoserate, Kernpolymorphie, Nekrosen und die Infiltration in das Nierenparenchym quantitativ in einem Punkteschema von 0 bis 3 festgehalten. Oft waren z. B. keine Nekrosen zu finden - dies wurde mit 0 bewertet. War z. B. die Mitoserate sehr hoch, so wurde dies mit 3 bewertet. Die Auswertung dieses Punkteschemas zeigte jedoch, daß die oben genannten Erscheinungen in allen drei histologischen Klassen (A, B und C) annähernd gleich häufig auftraten. Daher werden diese Punkte im Folgenden nicht mehr aufgeführt.

Fett und muskuläre Elemente waren nur in wenigen Fällen (6) zu sehen: Fett je einmal in Gruppe A und B, Muskel je zweimal in Gruppe A und B. Kalk war nur einmal in Gruppe B zu sehen.

Das Nierenparenchym wurde auf entzündliche Zeichen, Fibrose, Atrophie, Cysten, subkapsuläre Dysplasie (s. Abb. 6) und i. v. Infiltration mit Tumorgewebe untersucht. Das Ergebnis zeigt Tabelle 3 (S. 24).

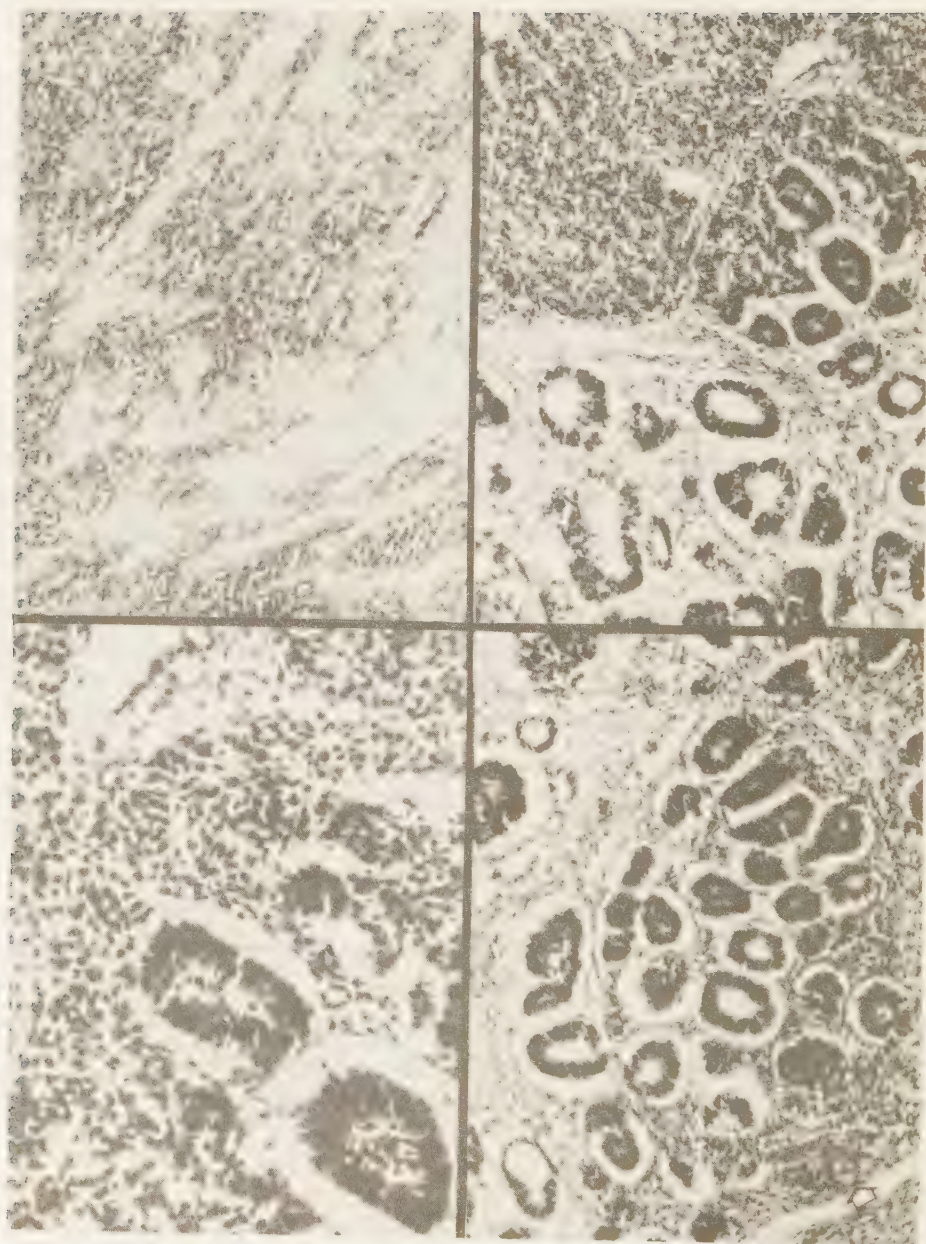


Abb.2 :

Nephroblastom Klasse A,
geringer Differenzierungsgrad,
z. T. verwaschene Kontraste
zwischen Stromaanteilen und
dichteren epithelähnlichen Zell-
lagerungen. Dabei keine drüsen-
ähnlichen Lichtungen erkennbar.

Abb.3 :

Nephroblastom Klasse B,
mittlerer Differenzierungsgrad,
nur partielle drüsenähnliche
Differenzierung, daneben auch
solide undifferenzierte Zell-
proliferation (obere Bildhälfte).

Abb.4 :

Nephroblastom Klasse B,
mittlerer Differenzierungsgrad,
z. T. kein Nebeneinander von un-
terschiedlichen Differenzierungs-
graden des Tumors, sondern inner-
halb einer undifferenzierten Zell-
proliferation stellenweise Aus-
bildung drüsenähnlicher Struk-
turen.

Abb.5 :

Nephroblastom Klasse C,
hoher Differenzierungsgrad,
in allen Teilen des Tumors fast
ausschließlich drüsenähnliche
Strukturen erkennbar. Scharfer
Kontrast dieser Drüsenanteile
gegenüber dem Stroma. Nur ver-
einzelt zwischen den drüsig
strukturierten Anteilen auch
undifferenzierte Zellproliferation
(siehe Pfeil).

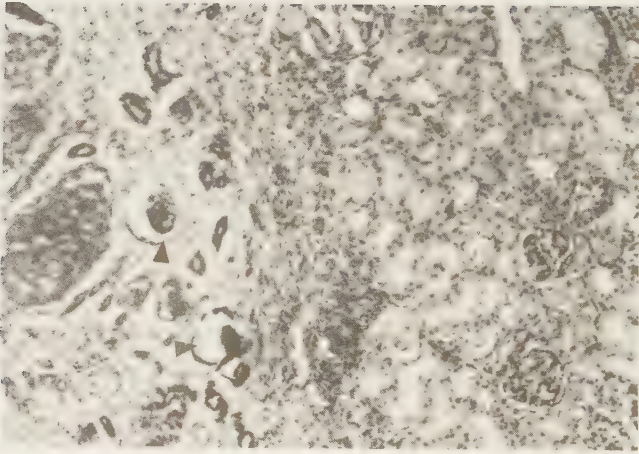


Abb. 6 :

Subkapsuläre Dysplasie des Nierenparenchyms
mit nephroblastomähnlichen Merkmalen:

unvollständige glanduläre Differenzierung, einzel-
ne Tubuli und gelegentlich Versuch einer glo-
merulären Differenzierung (siehe Pfeile).

Tab.3 Veränderungen des Nierenparenchyms (absolute Häufigkeiten)

Histolog. Klasse	Niere o. B.	Entzündung	Fibrose	Atrophie	Cysten	Dysplasie	i. v. Infiltrat.
A(17)	6	2	1	0	0	3	2
B(34)	10	8	2	4	2	4	5
C(10)	4	0	1	1	0	1	2
Summe	20	10	4	5	2	8	9

Die Veränderungen des restlichen Nierenparenchyms waren besonders in Klasse A und B zu beobachten.

b) Makroskopie

Uns fehlen leider genaue Gewichtsangaben bei der Mehrzahl der Tumoren, nur extrem große oder sehr kleine Tumoren wurden im OP-Bericht mit der Gewichtsangabe festgehalten. Das niedrigste Gewicht wurde für eine 190 g schwere Niere registriert, die von zahlreichen Tumorknoten durchsetzt war. Der schwerste Tumor wog 2.275 g und entleerte bei der Operation ca. 600 ccm Flüssigkeit. Ansonsten wurden meistens ungenaue Angaben gemacht, wie: Kindskopf-, doppelmannsfaust-, Kokosnuß-, oder Grapefruitgroß.

In unserer Serie waren 80% der Tumoren abgekapselt. Schnittfläche und Konsistenz entsprachen den Variationen, wie sie in der Literatur beschrieben werden (S. 14 f).

c) Klinik

Klinische Unterlagen waren von 56 Patienten vorhanden. Der postoperative Verlauf (ob, und wie lange die Patienten überlebten) liegt von 47 Patienten vor. Die folgenden Tabellen geben die Verteilung der Patienten auf die klinischen Stadien nach FLEMING und JOHNSON (1970) sowie die Beziehung zwischen klinischem Stadium und histologischer Klasse wieder.

Tab.4 Klinisches Stadium nach (FLEMING und JOHNSON, 1970)

	Stadium								
	I		II			III			IV
	A	B	A	B	C	A	B	C	
Anzahl d. Patienten	0	17	4	0	1	5	7	0	22
Summen	17		5			12			22
Prozent	=30%		=9%			=21%			=40% 100

Tab.5 Beziehung zwischen klinischem Stadium und histologischer Klasse

Histolog. Klasse	Klinisches Stadium									Summe
	I		II			III			IV	
	A	B	A	B	C	A	B	C		
A	0	6	0	0	0	1	1	0	5	13
B	0	7	4	0	1	4	5	0	13	34
Summe A+B	13		5			11			18	47
C	0	4	0	0	0	0	1	0	4	9
Summe A+B+C	17		5			12			22	56

Auffallend ist, daß die hochdifferenzierten Tumoren (C) genauso häufig im Stadium IV vertreten waren, wie in Stadium I, im Stadium II und III dagegen nur zusammen einmal. Stadium II und III sind aber auch insgesamt am wenigsten besetzt. Die Tatsache, daß Stadium IV mit 40% der Tumoren am stärksten ist, läßt darauf schließen, daß die Diagnose in vielen Fällen sehr spät gestellt wurde-zu einem Zeitpunkt, wo sich der Tumor schon weit ausgebreitet hatte (dies läßt sich auch aus der Altersverteilung der Patienten ersehen). Stadium IA und IIIC sind beide nicht besetzt: es war also kein Tumor kleiner als 6 cm im Durchmesser, und es trat auch kein bilateraler Wilms-Tumor auf.

d) Symptome

Die Tabelle 6 auf der folgenden Seite gibt die Prozentzahlen der einzelnen Symptome wieder, die in unserer Serie als erstes Zeichen eines bestehenden Tumors auftraten. "Trauma" bedeutet, daß die Kinder angaben, sich den Bauch irgendwo angestoßen zu haben, oder gefallen zu sein, und danach Schmerzen verspürten, oder andere Symptome boten.

Tab. 6 Symptome

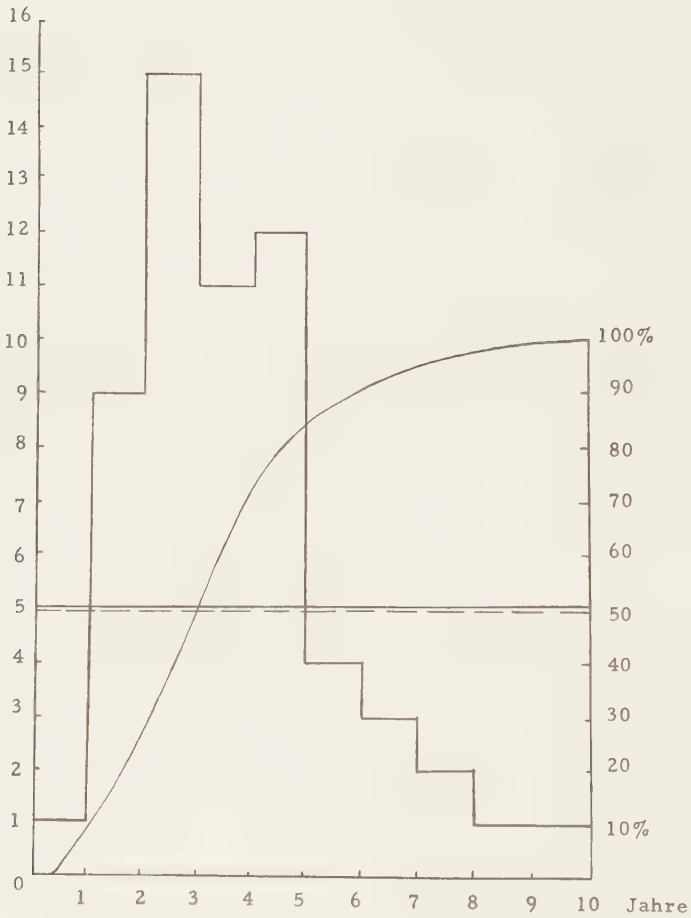
<u>Prozent</u>	<u>Art der ersten Symptome</u>
37,5%	lokale Schmerzen
33,3	"dicker Bauch", Vorwölbung im Abdominalbereich
27,0	Appetitlosigkeit
10,5	Durchfall
8,3	Obstipation
8,3	Gewichtsverlust
8,3	Hämaturie
6,2	Müdigkeit
6,2	Durst
6,2	Harndrang
6,2	"Trauma"
4,1	Erbrechen
2,0	Ikterus
2,0	Temperatur
2,0	<u>Routineuntersuchung</u>

Die Unterschiede in den Prozentangaben zwischen unserem Patientengut und früheren Serien ergibt sich aus der Tatsache, daß wir nur die Symptome aufgeführt haben, die von den Eltern beobachtet wurden und die Konsultation eines Arztes veranlaßten, während die oben erwähnten Serien (s. S. 13) alle Symptome aufführten, die in der Klinik bei der Aufnahme beobachtet wurden. Aus diesem Grunde kommt auch die Blutdruckerhöhung in unserer Aufstellung gar nicht vor, ebenso die Tumorpalpation. Der durchschnittliche Zeitraum zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der Überweisung in eine Spezialklinik (Dr. v. Haunersches Kinderspital) betrug 2,8 Monate! Die Schwankungsbreite betrug 1 Tag bis 2 Jahre! Diese Zeitspanne ist doch bedenklich groß, besonders wenn man als 2. häufigstes Primärsymptom eine Schwellung im Abdominalbereich registrierte, die zu ca. 50% auf einen malignen Tumor weist (JAGASIA, 1964).

e) Alters- und Geschlechtsverteilung

Abbildung 7 gibt die Altersverteilung der Patienten unserer Serie wieder. Mit Alter ist das Alter zum Zeitpunkt der Diagnose gemeint.

Abb. 7 Altersverteilung der Wilms-Tumoren
(absolut und relativ kumuliert)



Die Altersverteilung unseres Patientengutes stimmt weitgehend mit denjenigen anderer großer Serien (s.S. 9 f) überein: nach einem steilen Anstieg in den ersten Lebensjahren (50% bis 3 Jahre, 90% bis 6 Jahre), folgt nur noch eine minimale Zunahme (bis 10 Jahre bereits 100%). Die meisten Tumoren wurden zwischen dem 2. und 3. Lebensjahr diagnostiziert. Im ersten Lebensjahr wurde bei uns nur ein Tumor diagnostiziert. Diese Zahl liegt deutlich unter den Angaben anderer Serien, die teilweise im ersten Lebensjahr den größten Prozentsatz aller Tumoren diagnostizierten. (s.o.). Dies könnte mit ein Grund dafür sein, daß sich bei 40% der Patienten unserer Untersuchung der Tumor bereits sehr weit ausgebreitet hatte (=klinisches Stadium IV).

Die Geschlechtsverteilung war annähernd gleich, mit geringer Bevorzugung des weiblichen Geschlechts: weiblich:männlich=33:29.

Die folgenden Tabellen geben die Beziehungen zwischen Alter und Histologie sowie klinischem Stadium wieder.

Tab. 7

Histolog. Klasse	Alter bei Diagnosestellung (Jahre)										Summe
	-1	-2	-3	-4	-5	-6	-7	-8	-9	-10	
A	0	3	3	5	3	2	0	0	1	0	17
B	0	5	9	4	7	1	3	2	0	1	32
C	1	4	3	2	2	1	0	0	0	0	10
Summe	1	9	15	11	12	4	3	2	1	1	59

Der einzige Tumor, der unter 1 Jahr diagnostiziert wurde, war hochdifferenziert. Nach dem 6. Lebensjahr trat kein hochdifferenzierter Tumor mehr auf. Die 7 Patienten, die älter als 6 Jahre waren, gehören alle Klasse A oder B an, waren also nicht sehr differenziert.

In unserem Untersuchungsgut traten die differenzierten Tumoren nur in jüngeren Jahren (bis zum 6. Lebensjahr) auf, während die älteren Patienten (6. bis 10. Lebensjahr) alle undifferenzierte oder nur z. T. differenzierte Tumoren hatten.

Tab.8

Klinisches Stadium	Alter bei Diagnosestellung (Jahre)										Summe
	-1	-2	-3	-4	-5	-6	-7	-8	-9	-10	
I	1	4	3	4	4	1	0	0	0	0	17
II	0	0	1	1	1	0	1	1	0	0	5
III	0	1	3	2	2	1	1	1	1	0	12
IV	0	4	5	4	5	2	1	0	0	0	21
Summe	1	9	12	11	12	4	3	2	1	0	55

Die Differenz zwischen den Endsummen dieser Tabelle und der vorhergehenden ergibt sich aus der Tatsache, daß wir erstens nicht von allen Patienten klinische Angaben haben und zweitens diese Angaben auch nur unvollständig sind.

Der einzige Patient unter einem Jahr, befand sich im besten klinischen Stadium (I). Ansonsten sind die Stadien, besonders Stadium I und IV in den Jahrgängen fast mit gleichen Anteilen vertreten. Stadium III hat eine ziemlich gleichmäßige Altersverteilung vom 2. bis 9. Lebensjahr.

f) Lokalisation

Bei uns konnte eine Bevorzugung der linken Seite festgestellt werden: es traten 33 Tumoren links und 20 rechts auf. (s. hierzu S. 11). Oberer und unterer Nierenpol waren gleich häufig befallen, meistens war jedoch die gesamte Niere befallen.

Wir können über einen Fall einer extrarenalen Lokalisation berichten: Es handelt sich um ein Mädchen, daß mit 9 Jahren ein "Knötchen" an der linken großen Labie bekam. Dieses "Knötchen" wurde unter dem Verdacht auf eine Bartholinsche Cyste ambulant entfernt. Die Histologie ergab jedoch, daß es sich um ein "medulloblastom-artiges, malignes Neuroepitheliom" mit invasivem Tiefenwachstum handelte. Ein halbes Jahr später verschlechterte sich der Zustand des Kindes zusehends und es kam zur Behandlung ins Dr. v. Haunersche Kinderspital. Bei der Aufnahme bestand eine Stuhlinkontinenz,

Schwierigkeiten beim Wasserlassen, linksseitiges Hinken und Abdominalschmerz. Das i. v. -Pyelogramm zeigte eine Hydronephrose und eine verzögerte Ausscheidung links. Bei der OP wurden Rectum, Vagina, Blase, Vulva, linke Niere und Lymphknoten entfernt. Die Histologie ergab eine Differenzierung entsprechend einem Wilms-Tumor, der jedoch keinen Ursprung aus der Niere nimmt. Auch bei der Revision stellten wir die Diagnose Wilms-Tumor (histologische Klasse B).

g) Metastasen und Recidive

Tabelle 9 zeigt die absoluten Häufigkeiten der verschiedenen Organmetastasen und den Zusammenhang zwischen histologischer Differenzierung und Metastasierung:

Tab. 9

Histolog. Klasse	keine Met.	Organe						Summe
		Lunge	reg. LK	Leber	Mesent.	Periton.	Haut	
A	5	4	1	2	1	1	0	9
B	8	10	4	2	0	0	1	17
C	3	4	0	0	0	0	0	4
Summe	16	18	5	4	1	1	1	30

Insgesamt konnten wir bei 63% der Patienten, über die wir Angaben zur Verfügung hatten (46), eine Metastasierung registrieren. Hauptort der Metastasierung war mit 60% die Lunge. Es folgen die regionalen Lymphknoten, die Leber, das Mesenterium, das Peritoneum und die Haut. Diese Verteilung entspricht ungefähr der Verteilung, wie sie sonst in der Literatur angegeben wird, mit der Ausnahme, daß wir keine Angaben über Skelettmetastasen haben.

Histologisch zeigten die Metastasen, die wir untersucht haben, das gleiche Bild wie der Primärtumor.

Recidive fanden wir in 7 Fällen, die sich folgendermaßen auf die histologischen Klassen verteilen: A-2, B-4 und C-1 Recidiv.

h) Nephroblastom und andere Mißbildungen

In unserem Patientengut trat ein Fall von Hemihypertrophie auf : ein Bub wurde seit dem 6. Lebensmonat ambulant wegen eines Halbseitenriesenwuchses behandelt. Mit 3 Jahren und 7 Monaten wurde er wegen Verdachts auf einen NNR-Tumor und Wilms-Tumor (anhand des i. v. Pyelogramms diagnostiziert) operiert. Es wurden ein pflaumengroßer Tumor in der rechten NN, sowie ein kinderfaustgroßer Tumor am unteren Pol der contralateralen Niere gefunden. Die histologische Diagnose war: NN-Ca und undifferenzierter Wilms-Tumor.

Der Bub erholte sich nach d. Operation, Bestrahlung und Cytostatica gut und wurde zuletzt 3 Jahre postoperativ untersucht.

i) Prognose

Wie bereits im theoretischen Teil (S. 17) erwähnt, sind die wichtigsten Faktoren, die die Prognose beeinflussen, das klinische Stadium, die histologische Differenzierung und die Therapie. In diesem Kapitel soll anhand von Tabellen gezeigt werden, ob und wie diese Faktoren die Prognose unserer Patienten beeinflusst haben. Auch die Beziehung des Alters zur Prognose soll untersucht werden.

Da wir nur von 47 Patienten Angaben über den postoperativen Verlauf haben, ergeben sich Differenzen zu den Endsummen der bisherigen Tabellen. Die Prozentangaben der Überlebensraten sind immer auf diese 47 Fälle bezogen.

Klinisches Stadium

Tab. 10

Klinisches Stadium	Überlebenszeit			Fälle
	2 Jahre	5 Jahre	Monate $\bar{x}$	
I A	0	0	0	0
B	7 (53%)	4 (30,4%)	33,3	13
II A	1	0	16	3
B	0	0	0	0
C	1 (50%)	0 (0%)	"48"	1
III A	3	0	27,8	5
B	1 (36%)	1 (9%)	16,1	6
IV	6 (31%)	0 (0%)	16	19
Summe	19 (40%)	5 (10,5%)		47

Insgesamt haben also 19 Patienten 2 Jahre nach Therapiebeginn noch gelebt (=ca.40%). Diese Patienten gehörten allen klinischen Stadien an. Es ist aber schon zu erkennen, daß die meisten Patienten im Stadium I waren, hier betrug die 2 Jahresüberlebenszeit ca. 53 %, sie sinkt dann kontinuierlich bis 31 % im IV. Stadium. Noch deutlicher wird die Wichtigkeit der Ausbreitung des Tumors, wenn man sich die Langzeitergebnisse anschaut. Insgesamt traten 5 Fälle mit 5-Jahresheilung auf. Vier dieser Fälle gehörten Stadium I an und ein Fall Stadium III. Auch die durchschnittliche Überlebenszeit nahm von 33,3 Monaten in Stadium I kontinuierlich ab bis zu 16 Monaten in Stadium IV.

Bei unserem Patientengut spielte also auch das Ausbreitungsstadium des Tumors (klinisches Stadium) eine wesentliche Rolle für die Überlebenszeit der Patienten.

Histologie

Tab. 11

Histolog. Klasse	Überlebenszeit			Fälle
	2 Jahre	5 Jahre	Monate Ø	
A	5 (38%)	1 (7,6%)	20	13
B	9 (36%)	0	17,4	25
C	5 (55%)	4 (44%)	41	9
Summe	19 (40%)	5 (10,5%)		47

Bei den 2-Jahresheilungen liegen die hochdifferenzierten Tumoren der Klasse C mit 55% an erster Stelle. In Klasse A war die Heilungsquote etwas höher als in Klasse B. Noch deutlicher zeigt sich die Bedeutung der Ausdifferenzierung bei den Langzeitergebnissen: von den 5 Fällen mit 5-Jahresheilung waren vier aus Klasse C, einer aus Klasse A und keiner aus Klasse B. Auch die durchschnittlichen Überlebenszeiten (in Monaten) zeigen, daß die hochdifferenzierten Fälle der Klasse C am längsten überlebten.

Sowohl das klinische Stadium, als auch die histologische Klasse haben, wie die beiden Tabellen zeigen, ihren Einfluß auf die Prognose. Welche Heilungsquoten unter Berücksichtigung beider Faktoren erreicht wurden, zeigen die folgenden Abbildungen.

Abb.8

2-Jahresheilung abhängig von klinischem

Stadium und Histologie:

N=Anzahl der Patienten

g=Anzahl der geheilten Patienten

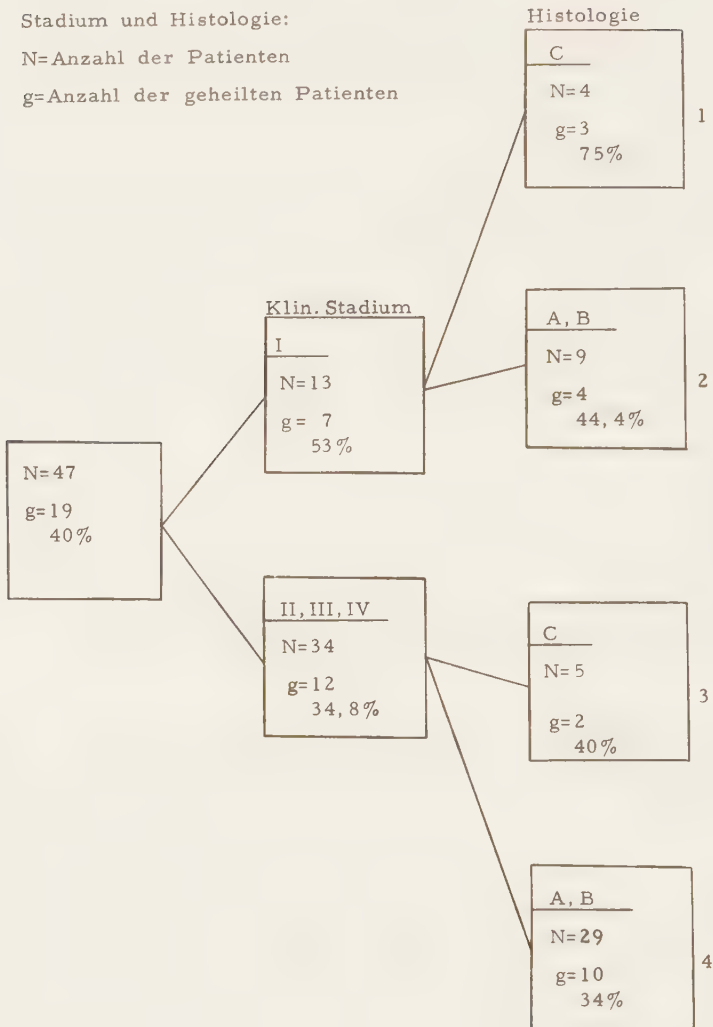


Abb. 9

5-Jahresheilung abhängig von klinischem Stadium und Histologie:

N=Anzahl der Patienten

g=Anzahl der geheilten Patienten

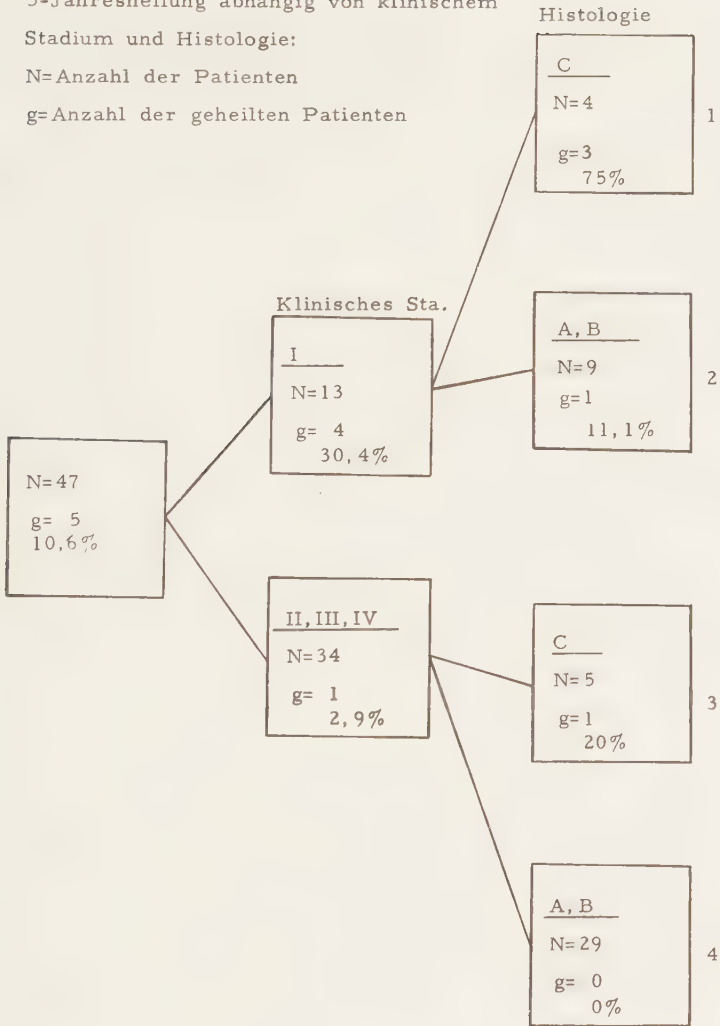


Abb.8 und 9 stellen den sog. "AID-Baum" (AID=Automatic Interaction Detector) dar, mit dessen Hilfe eine simultane Analyse des Einflusses mehrerer unabhängiger Variablen auf eine abhängige Variable möglich ist. Die 2-Jahresheilung bzw. 5-Jahresheilung ist in unserem Fall die abhängige Variable, die unabhängigen Variablen sind das klinische Stadium und die histologische Klasse : die 47 Patienten werden zunächst nach der unabhängigen Variablen "klinisches Stadium" aufgeteilt; diese Variable hatte in unserer Serie einen Einfluß auf die Heilungsquote. Stadium I hatte eine deutlich höhere Heilungsquote als Stadium III und IV. Stadium II ist unterbesetzt (2 Fälle) und hat daher eine relativ hohe Heilungsquote. Die weitere Aufteilung in unserem AID-Baum teilt die beiden Untergruppen auf der Basis der histologischen Klasse in vier weitere Gruppen. Von 4 Patienten im Stadium I mit hochdifferenziertem Nephroblastom (Klasse C) erreichten 3 eine 2-Jahresheilung (das gleiche gilt für die 5-Jahresheilung) =75%. In der Gruppe der fortgeschrittenen Tumoren (Stadium II, III und IV) erreichten 2 von 5 Patienten mit hochdifferenziertem Tumor (Klasse C) die 2-Jahresheilung, die 5-Jahresheilung erreichte nur 1 Patient von 5.

Die gleichen Zahlen wurden ermittelt, wenn die Klinischen Stadien I und II zusammengefaßt wurden, und den Stadien III und IV gegenübergestellt wurden.

Alter

Diejenigen Autoren (s.S. 17), die das Alter als entscheidenden Faktor für die Prognose betrachteten, machten meistens eine Zäsur zwischen den Patienten, deren Tumor bis zum 2. Lebensjahr diagnostiziert wurde, und den Patienten, die bei der Diagnose älter als 2 Jahre waren.

Die folgende Tabelle gibt die Beziehung zwischen Alter der Patienten und der Heilungsquote wieder, wie wir sie bei unseren Patienten beobachtet haben :

Tab.12

Alter bei Diagnose	Überlebenszeit		Fälle
	2 Jahre	5 Jahre	
unter 2 J.	5(50%)	3(30%)	10
über 2 J.	14(37,8%)	2(5,4%)	37
Summe	19(40%)	5(9%)	47

Aus Tabelle 12 geht hervor, daß die Patienten unter 2 Jahren mit 50% 2-Jahresheilungsrate, eine deutlich bessere Prognose hatten, als die Patienten, die älter als 2 Jahre waren und nur 37,8% erreichten. Der Unterschied wird noch deutlicher bei den Langzeitergebnissen. Von den 10 Patienten unter 2 Jahren lebten drei länger als 5 Jahre (=30%). Bei den älteren Patienten überlebten jedoch nur 2 von 37 die 5-Jahresgrenze.

Wir können also die Ergebnisse früherer Autoren (s.S. 17) bestätigen, daß die Patienten unter 2 Jahren eine bessere Prognose haben, als die Patienten, die älter als 2 Jahre sind.

Um den Einfluß der unabhängigen Variablen "Alter" auf die Heilungsrate simultan mit den anderen unabhängigen Variablen "klinisches Stadium und Histologie", und deren Einfluß zu untersuchen, haben wir in Abb 10 wieder den AID-Baum dargestellt: zunächst wird das Kollektiv von 47 Patienten in 2 Gruppen nach dem Alter aufgeteilt: (unter bzw. über 2 Jahre). Wie wir schon zeigten, haben die jüngeren Patienten eine bessere Prognose als die älteren. Unterteilt man diese beiden Gruppen weiter nach dem klinischem Stadium, so wird wieder der Einfluß des klinischen Stadiums deutlich. Die besten Ergebnisse wurden erreicht bei den jungen Patienten im Stadium I (80% bzw. 60%). Bei den Patienten, die älter als 2 Jahre sind, spielt das klinische Stadium nicht mehr die entscheidende Rolle, so haben die Patienten des Stadiums I mit 37,5% fast die gleiche Heilungsrate wie die Patienten der Stadien II, III und IV. Die dritte Unterteilung basiert wieder auf der histologischen Klasse. Eine 100%-ige 2-, und 5-Jahresheilung erreichten die Patienten, die jünger als 2 Jahre waren, im I. klinischen Stadium waren, und hochdifferenzierte Tumoren (Klasse C) hatten.

Abb. 10

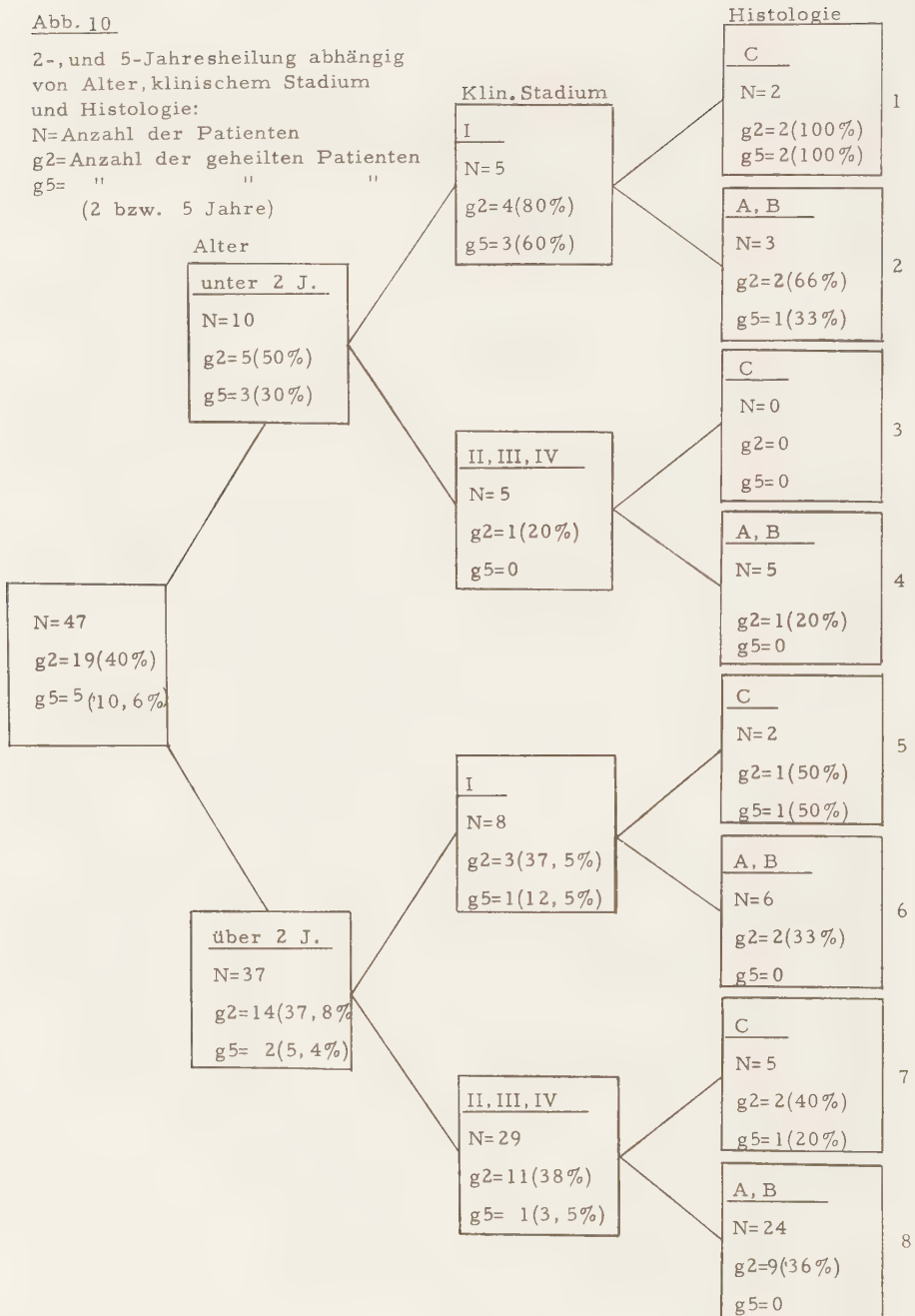
2-, und 5-Jahresheilung abhängig
von Alter, klinischem Stadium
und Histologie:

N=Anzahl der Patienten

g2=Anzahl der geheilten Patienten

g5= " " "

(2 bzw. 5 Jahre)



Auch bei den Patienten, die älter als 2 Jahre waren, spielte die histologische Differenzierung, im Gegensatz zum klinischen Stadium, eine Rolle für die Prognose. (siehe Kästchen 5 und 7).

Therapie

Seit 1969 wird am Dr. v. Haunerschen Kinderspital nach dem PINKEL-Schema (FLEMING und JOHNSON, 1970) siehe S. 18 therapiert. Bei den Patienten vor 1969 wurden Cytostatica nur vereinzelt und nicht prophylaktisch eingesetzt.

Tab. 13 stellt die Ergebnisse der Therapie vor 1969 und die danach gegenüber, um den Einfluß der Therapie auf die Prognose zu zeigen.

Therapie	Überlebenszeit			Fälle
	2 Jahre	5 Jahre	Monate Ø	
vor 1969	7(30,4%)	4(17,4%)	22,82	23
nach 1969	12(45,2%)	1(4,1%)	22,33	24
Summe	19(40%)	5(10,5%)		47

In der 2-Jahresheilungsrate liegen die Patienten, die nach dem PINKEL-Schema behandelt wurden klar vor den Patienten, die nicht mit Cytostatica behandelt wurden. Bei der 5-Jahresheilung sieht es dagegen genau umgekehrt aus. Ein Grund dafür mag sein, daß unsere Untersuchung nur bis 1974 ging und so die Langzeitergebnisse der nach 1969 behandelten Patienten nicht mehr alle berücksichtigt werden konnten. Die durchschnittliche Überlebenszeit (in Monaten) ist in beiden Gruppen gleich.

Um den Einfluß der unabhängigen Variablen "Therapie" auf die Heilungsrate simultan mit den anderen unabhängigen Variablen "klinisches Stadium und Histologie", und deren Einfluß zu untersuchen, haben wir in Abb. 11 wieder den AID-Baum dargestellt:

Abb. 11

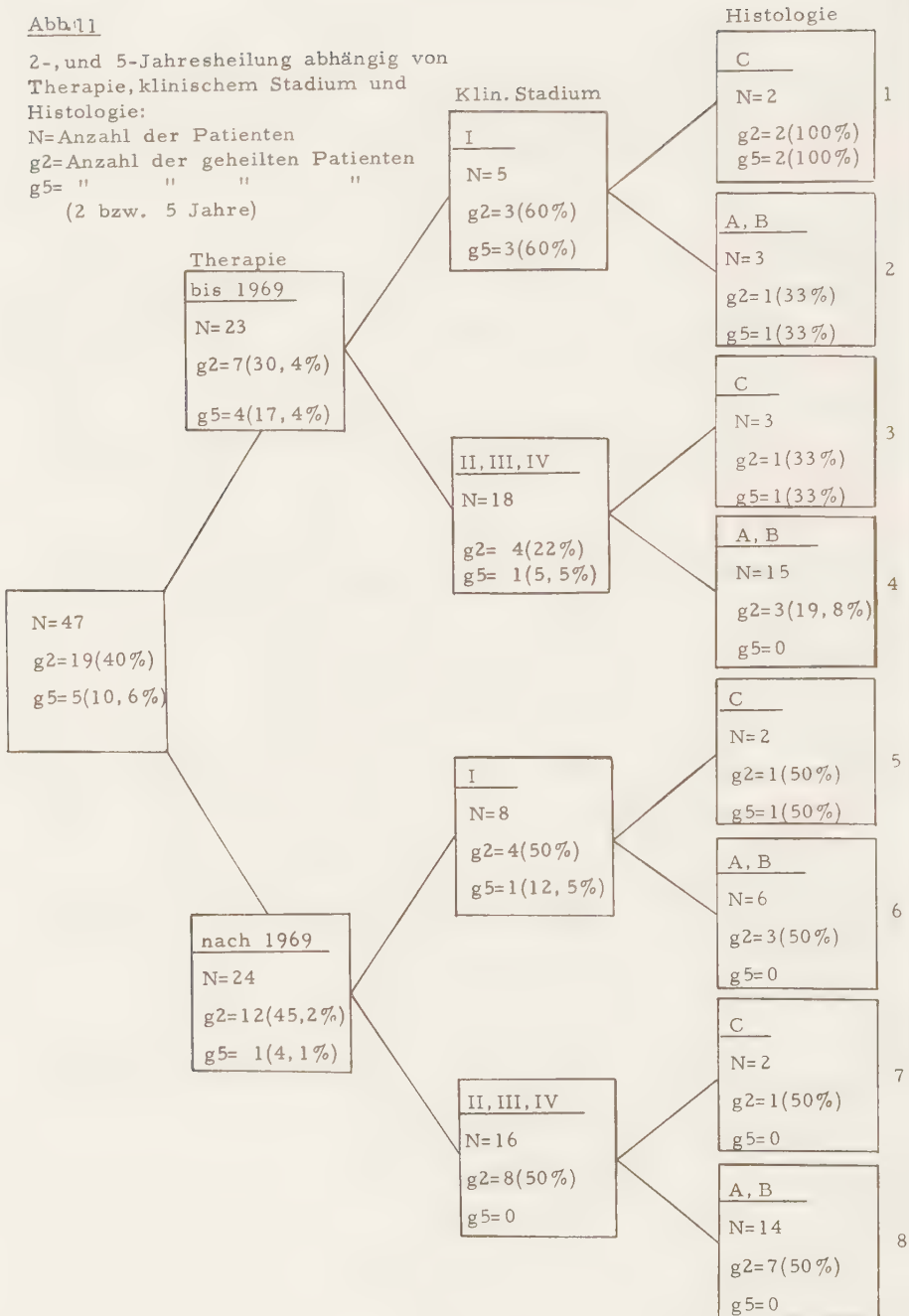
2-, und 5-Jahresheilung abhängig von
Therapie, klinischem Stadium und
Histologie:

N=Anzahl der Patienten

g2=Anzahl der geheilten Patienten

g5= " " " "

(2 bzw. 5 Jahre)



Zunächst wird das Kollektiv in zwei Gruppen unterteilt, je Therapie: vor 1969 (=Cytostatica nur vereinzelt eingesetzt) und nach 1969 (=Therapie nach dem Pinkel-Schema). Hier erhalten wir die bereits bekannten Ergebnisse. Die Gruppen werden weiter nach dem klinischen Stadium unterteilt. Bei den Patienten, die vor 1969 behandelt wurden, zeigen diejenigen des Stadiums I ein viel besseres Ergebnis, als die Patienten in Stadium II, III, und IV. Während die 2-Jahresheilungsrate bei den Patienten, die nach 1969 behandelt wurden in beiden Gruppen gleich ist mit 50%! Unterteilen wir die Gruppen weiter auf der Basis der histologischen Klasse, ergibt sich auch hier, daß die Patienten, die vor 1969 behandelt wurden, je nach der histologischen Differenzierung unterschiedliche Heilungsquoten erzielen (Klasse C, hochdifferenziert, 100% bzw. 33% 2-, und 5-Jahresheilung, dagegen Klasse A und B, undifferenziert, 33% bzw. 19,8% und 0% 2-, und 5-Jahresheilung), während bei den Patienten, die nach 1969 behandelt wurden in beiden histologischen Gruppen mit 50% 2-Jahresheilung alle die gleichen Ergebnisse erzielten. Nur die 5-Jahresheilung war in Klasse C mit 50% höher als in den anderen Klassen (A und B).

16.) Diskussion

Unsere Arbeitshypothese: "Prognose der Wilms-Tumoren ist abhängig von der Histologie" fanden wir bei unserem Patientengut bestätigt. Histologische Zeichen für eine gute Prognose sind tubuläre Differenzierungen sowie glomeruläre Strukturen.

Nach der Einteilung der Tumoren in 3 histologische Klassen (A, B, C), die sich in ihrem Differenzierungsgrad unterscheiden, haben wir die einzelnen Klassen in Beziehung zum klinischen Stadium, zum Alter, zur Metastasierung und zur Überlebenszeit gesetzt: zwischen klinischem Stadium und Histologie fanden wir keine signifikante Korrelation (s. S.25). Bei der Altersverteilung zeigt sich, daß die differenzierten Tumoren (C) nur in jüngeren Jahrgängen

(bis zum 6. Lebensjahr) auftraten, während die älteren Patienten (6.-10. Lebensjahr) alle undifferenzierte oder nur z.T. differenzierte Tumoren hatten (s.S.28). Metastasen und Recidive traten bei den differenzierten Tumoren weitaus weniger auf, als bei den undifferenzierten Tumoren (s.S.30).

Die Überlebenszeit betrug für die differenzierten Tumoren der histologischen Klasse C durchschnittlich 41 Monate und war damit doppelt so groß wie die der Klassen A und B. Besonders deutlich wird der Unterschied bei der 5-Jahresheilung : sie wurde in Klasse C in 44% der Fälle erreicht, dagegen in Klasse A nur in 7,6% und in Klasse B in 0% der Fälle. (s.S.32).

Für die Prognose unseres Patientengutes wichtige Faktoren waren aber auch das klinische Stadium, das Alter bei Diagnosestellung und mit Einschränkung auch die Art der Therapie. Die Patienten im klinischen Stadium I hatten mit 53% 2-Jahresheilung, 30% 5-Jahresheilung sowie einer durchschnittlichen Überlebenszeit von 33 Monaten, eine viel bessere Prognose als die Patienten in Stadium IV mit 31% 2-Jahresheilung, 9% 5-Jahresheilung und durchschnittlich 16 Monaten Überlebenszeit (s.S.31). Die jüngeren Patienten (unter 2 Jahren) hatten mit 50% 2-Jahresheilung und 30% 5-Jahresheilung eine deutlich bessere Prognose als die älteren Patienten (über 2 Jahre), die nur in 37% eine 2-Jahresheilung und in 5% eine 5-Jahresheilung erreichten. Die Ergebnisse bezüglich der Therapie sind unterschiedlich. Die durchschnittliche Überlebenszeit ist mit 22 Monaten für beide Therapiearten (vor 1969 ohne routinemäßige Gabe von Cytostatica und nach 1969 mit der Therapie nach dem "Pinkel-Schema" -s.S.18) gleich. Bei der 2-Jahresheilung liegen die Patienten, die nach 1969 therapiert wurden, mit 45% vor den Patienten, die vor 1969 therapiert wurden mit 30%. Bei der 5-Jahresheilung ist es umgekehrt, hier erreichten die Patienten vor 1969 eine Heilungsrate von 17%, diejenigen nach 1969 nur 4%. Hierbei muß aber berücksichtigt werden, daß die letzten Ergebnisse unserer Untersuchung aus dem Jahre 1974 stammen und sicher nicht alle 5-Jahresheilungen der Patientengruppe, die nach 1969 therapiert wurde, erfaßt wurden.

Anhand des sog. AID-Baumes (AID=Automatic Interaction Detector) konnte eine simultane Analyse des Einflusses mehrerer unabhängiger Variablen

(Histologie, klinisches Stadium, Alter, Therapie) auf die abhängige Variable Überlebenszeit (oder Heilung, Prognose) unternommen werden.

Als letzte Aufteilung im AID-Baum erhalten wir Gruppen, die sich in ihrer Prognose so erheblich von einander unterscheiden, daß man sie als Grundlage für eine gezieltere Therapie benutzen kann: es wäre angebracht Patienten, die unter 2 Jahre alt sind, im I. klinischen Stadium sind und einen differenzierten Tumor der Klasse C haben, deren 2- und 5-Jahresheilung bei uns 100% betrug, nicht so aggressiv cytostatisch und radiologisch zu behandeln wie die übrigen Patienten (s. S. 37).

III. NEUROBLASTOM

1.) Vorkommen

Der Tumor wurde 1864 von VIRCHOW beschrieben und erhielt seine Bezeichnung 1914 durch HERXHEIMER als "Neuroblastoma sympathicum". Es ist die dritthäufigste maligne Erkrankung im Kindesalter mit 12% nach den Leukämien und den Tumoren des ZNS einschließlich des Auges. PETERSON (1968) gibt die Relation zur Population mit 5-10 Erkrankungen jährlich pro 1 Million Kinder bis zum 15. Lebensjahr an, bzw. mit 30 Erkrankungen jährlich pro 1 Million Lebendgeburten. Die Mortalität wird von MILLER et al. (1968) mit 10 Toten pro 1 Million Kindern bis zum 4. Lebensjahr und mit 4 Toten pro 1 Million Kindern zwischen dem 5. und 9. Lebensjahr angegeben.

Als "Neuroblastoma in situ" werden Anhäufungen unreifer Sympathogonien, meist im Nebennierenmark, bezeichnet. Serienschnitte der Nebennieren Neugeborener, die aus anderem Grunde gestorben waren, wurden 1969 von SHANKLIN und SOTELO-AVILA durchgeführt und zeigten, daß das "Neuroblastoma in situ" 67 mal häufiger vorkam als das manifeste Neuroblastom. 40 mal häufiger trat es in einem Sektionskollektiv bei BECKWITH und PERRIN (1963) auf, als es klinisch im selben Alter (Kinder unter 3 Monaten) manifest wird. Diese "Neuroblastomae in situ" sollen sich spontan bis zum Ende des dritten Monats ohne klinische Zeichen zurückbilden, oder sie bilden den Ausgangspunkt eines sich erst im Kindesalter entwickelnden embryonalen Tumors.

2.) Entwicklungsgeschichte, Ätiologie und Klassifizierung.

UNGEHEUER und HARTEL (1968) teilen die peripheren neurogenen Tumoren ein in:

a) Tumoren, die von Nervenscheiden ausgehen: Neurinome (Schwannome, Neurolemmome)

b) vom Sympathicus ausgehende Tumoren: Sympathogoniome, Sympathoblastome, Ganglioneurome

c) vom paraganglionären Gewebe ausgehende Tumoren: Phäochromocytome und

Glomustumoren.

Eine andere Einteilung beschreibt ZÜLCH(1969), der die Sympathicusgeschwülste mit den Medulloblastomen des Metencephalon, den Pinealoblastomen und den Retinoblastomen zur Gruppe der neuroepithelialen Tumoren zählt. Das Retinoblastom zeigt wie das Neuroblastom in einigen Fällen eine rosettenförmige Anordnung der Zellen.

Das Neuroblastom und das Ganglioneurom stammen entwicklungsgeschichtlich aus neuroektodermalen Zellen ab. Es sind Zellen, die von der Neuralleiste ventralwärts wandern und sowohl die sympathischen Ganglien als auch Spinalganglien und Paraganglien bilden. WIESEL (1902) nennt diese Zellen Sympathogonien. Sie wandern beim Embryo aus dem thorakalen Bereich, wo sie zuerst auftreten, nach cranial und caudal wo sie den sympathischen Grenzstrang und die viszerale sympathischen Ganglien bilden. Aus den viszerale Ganglien wandern die Sympathogonien in das Gebiet der zukünftigen Nebennieren ein. Durch eine ähnliche Wanderung entstehen neben einem konstanten großen Paraganglion (ZUCKERKANDL) weitere im Retroperitonealraum verstreute kleine Paraganglien (WATZKA, 1943). Die Sympathogonien differenzieren sich etwa in der 10. Embryonalwoche in chromaffine Zellen und sympathische Ganglienzellen. Diese Differenzierung dauert in der Nebenniere bis nach der Geburt und sogar bis ins Erwachsenenalter an (WIESEL, 1902). Die weitere Differenzierung der Sympathogonien geht über Sympathoblasten bis zur sympathischen Ganglienzelle. Demnach können folgende Tumoren entstehen: Sympathogoniome, Sympathoblastome und Ganglioneurome bzw. Gangliocytoeme (HERZOG, 1955). BECKWITH (1968) hält auch die Entstehung des Neuroblastoms aus anderen Abkömmlingen der Neuralleiste für möglich, z. B. aus paraganglionären oder Schwann'schen Zellen.

Heute wird meistens der Sammelbegriff "Neuroblastom" verwendet, da die Reifungsgrade in ein und demselben Tumor sehr unterschiedlich sein können (JANSEN, 1964). Alle Übergänge zwischen Sympathogoniom und Ganglioneurom kommen vor. Die Übergangsformen bezeichnete ROBERTSON

(1915) als Ganglioneuroblastome. Wir verstehen unter einem Ganglioneuroblastom heute jedoch ein partiell differenziertes Neuroblastom mit eindeutiger Neoplasie von Ganglienzellen und Fibrillen.

Ausgang der Neuroblastome kann also sowohl das Nebennierenmark als auch der Sympathicusgrenzstrang sein.

Nach (WILLIS, 1967) und (KING, 1961) ist das Neuroblastom rein embryonalen Natur. Die Neuroblastomzellen sind Sympathogonien, die im embryonalen proliferierenden Stadium stehengeblieben sind. Für diese Theorie spricht die Beobachtung DÖRR's (1970), der stets unreife Sympathogonien in der gesunden Nebenniere gefunden hat, wenn sich in der anderen Nebenniere ein Sympathogonium entwickelt hatte.

3.) Familiäres Auftreten und Cytogenetik

Von WAGGET (1973) wurden die 5. und 6. Familie in der Weltliteratur veröffentlicht, in der Zwillingsmanifestationen auftraten. CHATTEN und VOORHESS (1967) beschreiben 4 Zwillingspaare aus verwandten Familien mit Neuroblastomen.

Während LAMPERT (1974) meist eine modale Chromosomenzahl von 46 bei seinen Neuroblastompatienten fand, berichten COX (1965) und NICHOLS (1968) über sogenannte "double minute chromatin bodies" als Chromosomenanomalien; ebenso WAKONING-VAARTAJA et al. (1971), die bei Neuroblastompopulationen kleine ("minute") Markierchromosomen und aneuploide Zelllinien fanden.

4.) Neuroblastom und andere Mißbildungen

Das Neuroblastom tritt zwar auch in Kombination mit anderen Mißbildungen auf (SY, 1968), es besteht jedoch keine bestimmte Kombination, wie sie beim Nephroblastom bekannt ist.

5.) Alters- und Geschlechtsverteilung

Das Neuroblastom tritt hauptsächlich bei Säuglingen und bei Kleinkindern auf. Fast alle Autoren berichten über eine charakteristische Altersverteilung: BACHMANN (1962) fand $\frac{3}{4}$ der Patienten unter 4 Jahren und die Hälfte unter 2 Jahren. Auch PETERSON (1969) berichtet, daß die Hälfte der Patienten um die 2-Jahresgrenze erfaßt war, während sich $\frac{1}{3}$ der Erkrankungen bis zum 1. Lebensjahr manifestierte. Nach dem 2. Lebensjahr fällt die Häufigkeit stetig ab. Abweichungen nach oben finden sich bei GROSS (1959) und nach unten bei SUTOW (1970).

Die Geschlechtsverteilung ist praktisch gleich (MILLER 1968 und BACHMANN 1972).

6.) Lokalisation

Entsprechend seinem Ursprung kann das Neuroblastom überall dort auftreten, wo sympathisches Gewebe vorhanden ist. Am häufigsten findet es sich retroperitoneal in der Nebenniere: $\frac{2}{3}$ aller Tumoren bei BACHMANN (1972), 87% bei KINTZEL (1965), 50% bei FORTNER (1968). Der Rest verteilt sich auf das Mediastinum mit 15%, Hals 5% und Becken 4%.

Als sog. "Sanduhrtumor" tritt das Neuroblastom in Erscheinung, wenn der extraspinale Ursprung des Tumors durch ein foramen intervertebrale intraspinal weiterwächst. Die Taille der "Sanduhr" bildet der Anteil des Tumors, der im foramen intervertebrale liegt.

Eine Seitenbevorzugung im Bauchraum ist nach BACHMANN (1972) nicht vorhanden. Es kommen allerdings bilaterale Ausbreitungen vor.

7.) Metastasen

Die ersten Metastasen können bereits in utero auftreten und die Placenta befallen (ANDERS et al. 1973, STRAUSS 1964 und PETERSON 1968). Allgemein beginnt die Metastasierung sehr früh, so daß bei der Erstuntersuchung bereits 70-80% der Fälle Metastasen aufweisen (GRISWORD 1964,

GROSS 1959). RICE (1966) berichtet sogar über 92,6%. Die Lebermetastasen (Typ PEPPER, 1901) entstehen ebenfalls schon intrauterin auf lymphatischem Wege. WIEBERDINK (1957) macht hierfür die fetalen Kreislaufverhältnisse verantwortlich. Die hämatogenen Metastasen, vorwiegend in das Skelett (Typ HUTCHISON, 1907), treten dagegen erst später auf. Der Häufigkeit nach stehen die Skelettmetastasen vom Typ Hutchison an erster Stelle: DELTA und PINKEL (1964), wie auch LAMPERT (1974) fanden in über der Hälfte der Fälle Knochenmarksinfiltrationen. Es folgen in der Häufigkeit die regionalen Lymphknoten, die Leber, die Lungen (nach BACHMANN, 1972, jedoch nur sehr selten), die Haut (Typ SMITH, 1932), die Nieren, die Milz, die Nebennieren und andere Organe.

8.) Symptome

Die Art der Symptome ist zum einen abhängig von der Lokalisation des Tumors, zum anderen treten durch die frühe Metastasierung oft als erstes Symptome in Erscheinung, die durch Metastasen hervorgerufen werden. Abdominale Tumoren werden oft von den Eltern als "dicker Bauch" entdeckt. Allgemein werden beobachtet: Gewichtsverlust, Fieber, Verdauungsstörungen, Anämie, Hämaturie, Leibschmerzen, unklare Blutdruckerhöhungen. Am Hals kann der Tumor als derber schmerzloser Knoten imponieren, oft mit einem HORNER'schen Symptomenkomplex verbunden. Im thorakalen Bereich kann der Tumor durch Schmerzen, Husten oder Dyspnoe auffallen (DREWS, 1970). Außerdem können bei Rückenmarkskompression (z. B. durch eine "Sanduhrgeschwulst") Querschnittssymptome auftreten. Die neurologischen Ausfälle reichen von flüchtigen Sensibilitätsstörungen über Neuralgien bis zum kompletten Querschnittssyndrom. Auch eine Skoliose kann auf einen neurogenen Tumor hinweisen (GANZ, 1954).

9.) Klinisches Stadium

Die Tabelle auf der folgenden Seite zeigt die Stadieneinteilung nach PINKEL (1968) und eine modifizierte Einteilung nach EVANS (1971).

Tab.14

Stadium	PINKEL et al.(1968)	EVANS et al.(1971)
I	Lokal völlig resezierbar	Tumor auf Ausgangs-Organ oder -Struktur begrenzt
II	Regional a)teilresezierbar b)nicht resezierbar	Tumor überschreitet Organgrenzen, aber nicht die Mittellinie, kann Lymphknoten der homolateralen Seite befallen
III	Generalisiert a)ohne Knochenmarkinfiltration b)mit Knochenmarkinfiltration	Tumor überschreitet die Mittellinie, regionale Lymphknoten können bilateral befallen sein
IV	-----	Tumor mit Fernmetastasen (Skelett, andere Organe, Weichteile, Lymphknotengruppen, die abgelegen sind)
IV-S	-----	Tumor des Stadiums I oder II, aber mit Fernmetastasen nur in Leber, Haut oder Knochenmark (dabei aber kein röntgenologischer Nachweis von Skelettmetastasen)

10.) Makroskopie

Der Tumor wächst hauptsächlich verdrängend, dagegen weniger infiltrativ. Er ist knotig-höckrig und meist mit einer glatten bindegewebigen Kapsel überzogen. Auf der Schnittfläche erscheinen oft Blutungen, Nekrosen und Verkalkungen, die dem Tumor ein buntes Aussehen verleihen.

11.) Histologie

Histologisch charakteristisch sind zeldichte undifferenzierte Anteile ebenso wie differenzierte Formen mit Rosettenbildung und einem zentralen Knäuel von Nervenfibrillen, Ausbildung eines feinen Fibrillennetzes, dem Neuropil, und ganglienzellenähnlichen Elementen. In ausdifferenzierten Fällen findet man

große Ganglienzellen, teilweise mit Melaninpigment. In einzelnen Tumoren findet man sowohl undifferenzierte als auch ausdifferenzierte Anteile nebeneinander. Regressive Veränderungen wie Nekrosen und Verkalkungen kommen vor. Ein besonderes Charakteristikum ist das Vorhandensein von Lymphocyten in einigen Tumoren. MARTIN und BECKWITH (1968) messen einer lymphocytären Randinfiltration des Tumors eine große prognostische Bedeutung bei.

12.) Antigeneigenschaften

Es ist anzunehmen, daß die Neuroblastomzellen eine starke antigene Eigenschaft haben, die die Fähigkeit zur Stimulierung der zellulären Abwehr des Patienten vermittelt. HELLSTRÖM konnte dies 1970 mit dem "Mikrocytotoxizitätstest" nachweisen. LAMPERT und DIETMAIR entwickelten 1973 den sog. "Leucocyten-Adhärenz -Inhibitions-Test": die Adhärenz der Leucocyten des Tumorträgers an Glasperlen wurde durch Neuroblastomextrakt gegenüber Kontrollen (kein Extrakt, oder Extrakt aus anderen Tumoren) signifikant gehemmt. Durch Serumzusatz von Patienten mit fortschreitendem Tumor, konnte diese Hemmung wieder aufgehoben werden. Hieraus schloß LAMPERT auf die Anwesenheit blockierender Serumfaktoren.

13.) Diagnose und Differentialdiagnose

Zwei Besonderheiten des Neuroblastoms, die häufige Knochenmarkinfiltration sowie die Produktion von Catecholaminen durch die Tumorzellen mit Ausscheidung der Stoffwechselprodukte im Urin, machen die Knochenmarkpunktion sowie die Urinprüfung auf erhöhte Ausscheidung von Vanillinmandelsäure oder anderer Catecholaminabbauprodukte zu den entscheidenden diagnostischen Maßnahmen (LAMPERT, 1974):

1.) Im Knochenmarkpunktat metastasierender Neuroblastome findet man entweder rosettenförmige Zellnester oder manchmal auch Neurofibrillen bildende Neuroblastomzellen, oft aber auch nur einfache Veränderungen des Knochenmarks durch Tumorzellen, von einem Ewing-Sarkom und einer unreifzelligen Leukämie cytologisch kaum unterscheidbar (LAMPERT, 1974).

2.) 80-90% der Neuroblastome sezernieren Catecholamine (von STUDT-NITZ 1962, KÄSER 1966, GILTOW et al. 1970), deren Endprodukte wie Vanillinmandelsäure oder Homovanillinsäure im Harn erhöht ausgeschieden werden. Die Stoffwechselaktivität des Neuroblastoms wurde 1957 von MASON et al. entdeckt. Untersuchungen über einen Zusammenhang zwischen Höhe und Art der Ausscheidung und der Prognose haben keine eindeutigen Ergebnisse erbracht (MARSDEN, 1968). Auch eine Normalisierung der Ausscheidung nach erfolgreicher OP ist nicht unbedingt erforderlich und sagt nichts über die Prognose aus (GREENFIELD 1965, SCHWEISGUTH 1968).

WILLIAMS und GREER (1963) erreichten durch die Bestimmung der Vanillinmandelsäure (VMS) und der Homovanillinsäure (HMS) eine 95% tige Diagnoserate des Neuroblastoms. Als einfacher Suchtest hat sich der "La-Brosse-Spot-Test" bewährt (LAMPERT, 1974).

Die Catecholamine sind kreislaufaktiv und rufen in ca. 1/10 der Fälle (IRLE 1969, MARSDEN und STEWARD 1968) Bluthochdruck, Tachycardie mit Kopfschmerzen, excessives Schwitzen, Dyspnoe, Zitterigkeit, Speien, Diarrhoe und Nervosität hervor (JOUT, 1970).

Eine wichtige Rolle in der Diagnostik spielt neben der Abdominalpalpation die Röntgendiagnostik: Das intravenöse Pyelogramm zeigt eine Nierenkelchverlagerung, meist nach unten und lateral. Oft wird ein Neuroblastom aber auch zufällig bei einer Röntgenuntersuchung entdeckt. So zeigt die Abdomenleeraufnahme ev. Verkalkungen im Nebennierenbereich, oder man sieht im Grenzstrangbereich eine paravertebrale Spindel (EKLÖF und GOODING, 1967). Im Thorax sind abgegrenzte ev. verkalkte Schatten charakteristisch, wenn sie im oberen Mediastinum nahe der Wirbelsäule liegen. Skelettmetastasen imponieren im Röntgenbild als mottenfraßähnliche Herde, z. B. in der Schädelskalotte, im Femur, Humerus oder Becken (LAMPERT, 1974).

Sozusagen auf den ersten Blick kann das Neuroblastom nur in den seltensten Fällen diagnostiziert werden. Dies ist dann der Fall, wenn Lidödeme, Protrusio bulbi und Brillenhämatome, die durch Neuroblastometastasen verursacht werden, dem Patienten einen pathognomonischen "Krötenkopf" verleihen (LAMPERT, 1974).

Differentialdiagnostisch kommen in Frage: Wilms-Tumor, Rhabdomyosarkom, Hepatoblastom, Ewingsarkom, Leukämie, Histiocytose X oder nicht maligne Erkrankungen wie Morbus STILL, rheumatisches Fieber, Osteomyelitis oder Tuberkulose (LAMPERT, 1974). Ein Phäochromocytom, welches im Kindesalter jedoch selten ist, kann differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden, da bei diesem Tumor im Gegensatz zum Neuroblastom die Dopaminausscheidung normal ist (SCHWEISGUTH, 1968) während Noradrenalin, Normetanephrin und die Vanillinmandelsäure stark erhöht sind.

14.) Spontanremission

Eine bemerkenswerte Besonderheit des Neuroblastoms ist, daß der Tumor in 1-2 % der Fälle spontan ausheilt (DRUKKER, 1965). Im Säuglingsalter beträgt die Rate der Spontanheilungen nach BILL (1969) sogar 5-10 %. Das ist die höchste Rate an Spontanheilungen, die man bei malignen Tumoren kennt. Man kennt Spontanheilungen sonst noch beim Hypernephrom, Chorioncarcinom, malignen Melanom und beim Magencarcinom.

WYATT und FARBER (1941) beschreiben 2 Wege auf denen diese Spontanheilung erfolgen kann: 1. durch Ausreifung, 2. durch regressive Veränderungen.

LAMPERT (1974) beschreibt 2 Fälle spontaner Heilung: 2 Säuglinge mit ausgedehnten Lebermetastasen wurden nach erfolgloser cytostatischer- bzw. Strahlentherapie mit infauster Prognose nach Hause entlassen. Einen Primärtumor konnte man in beiden Fällen nicht finden. Diese beiden Kinder kehrten nach einigen Jahren prächtig entwickelt und gesund zurück.

Die Ursache für Spontanremissionen sehen die Autoren vorallendingen in immunologischen Vorgängen (BILL, 1969). Nach BECKWITH (1968) kommt der Ausreifung nur eine geringe Bedeutung zu. Eine wichtige Rolle spielt nach BILL (1968) allerdings die Anwesenheit von Lymphocyten und Plasmazellen im Tumorgewebe. KOLDOVSKY (1969) sieht im Vorkommen von Spontanheilungen, in der Infiltration eines Tumors durch Immunzellen und im Vorkommen maligner Zellen ohne Tumorstadium, indirekte Beweise für immunologische Vorgänge bei Krebs im allgemeinen!

15.)Prognose

Laut BILL (1968) zeigen Patienten mit guter Prognose Lymphocyten im Tumorgewebe. Auch die Vermehrung von Lymphoblasten und Lymphocyten im peripheren Blut und im Knochenmark soll mit einer guten Prognose korrelieren (EVANS und HUMMELER. 1973). Nahezu alle Patienten, die der Tumorkrankheit erliegen, sterben innerhalb der ersten beiden Jahre nach Therapiebeginn: bei BACHMANN (1972) sind es 98% der infausten Fälle. Im 1. Jahr sterben nach FORTNER (1968) sogar 90%, nach BACHMANN ca. 2/3 der Fälle. Aus dieser Tatsache ergibt sich, daß ein Patient dann als klinisch geheilt angesehen werden kann, wenn er mindestens 2 Jahre nach Beginn der Therapie klinisch keinen Anhalt für einen aktiven Krankheitsprozess bietet (GROSS, 1959).

Allgemein anerkannte Faktoren, die für die Prognose des Neuroblastoms entscheidende Bedeutung haben, sind:

- Alter bei Diagnose
- Sitz des Primärtumors
- Größe des Tumors
- Tumorausbreitung (=klinisches Stadium)
- Histologie

Das Alter bei Diagnosestellung spielt hier eine entscheidende Rolle: Säuglinge (auch mit Fernmetastasen) hatten eine Überlebensrate von 46%, Kinder im 1. Lebensjahr 60%, Einjährige 21% und die 2-7 jährigen hatten eine Chance von 10% (aus einer Serie von 212 Fällen in den Jahren 1942-1965, veröffentlicht von De LORMIER et al., 1969).

Die Lokalisation des Tumors (in obiger Serie) war insofern wichtig, als die retroperitoneal gelegenen Tumoren eine schlechtere Prognose hatten als die Tumoren am Hals, im Thorax oder am Sakrum.

Das die histologische Differenzierung eine entscheidende Rolle spielt, konnten zuletzt HUGHES et al. (1974) beweisen. Die Tumoren, die Anzeichen für eine Ausdifferenzierung (Neuropil, Ganglienzellen) erkennen ließen, hatten eine signifikant bessere Überlebensrate als die undifferenzierten

Tumoren.

Die Ausbreitung des Tumors, erfaßt in der Stadieneinteilung nach PINKEL et al. (1968) und modifiziert durch EVANS et al. (1971) s.S.48, läßt ebenfalls auf die Prognose schließen. Die Überlebensrate nimmt von Stadium I bis Stadium IV kontinuierlich ab. Eine Ausnahme gilt für Stadium IV-S (Tumoren mit Fernmetastasen nur in Leber, Haut oder Knochenmark): hier war die Überlebensrate überraschenderweise 84% (2 Jahre) bei D'ANGEIO et al. (1971). HUGHES et al. (1974) ermittelten ähnliche Ergebnisse.

16.) Therapie

1. OP, die wirksamste Behandlung ist die in toto Exstirpation des Tumors. Selbst bei Fernmetastasen sollte man in Einzelfällen versuchen, den Primärtumor chirurgisch zu entfernen (LAMPERT, 1974).
2. Chemotherapie: PINKEL et al. (1968) empfehlen folgendes Therapieschema: Im Stadium I wird 6 Wochen lang nach der OP Vincristin $1,5 \text{ mg/m}^2$ i.v., einmal pro Woche und ebenfalls einmal pro Woche 300 mg/m^2 Cyclophosphamid i.v. oder p.o. gegeben. Im Stadium II und III folgt nach der 6 wöchigen Behandlung eine Dauertherapie für 1 Jahr mit 2-wöchentlichen Gaben der Vincristin-Cyclophosphamid-Kombination.
3. Strahlentherapie: Bei teilresezierten Tumoren ist eine Nachbestrahlung mit 1.800 bis 3.500 rad angezeigt. Bei Säuglingen mit Lebermetastasen sollte man nicht mehr als 1.200 rad geben, da hier schon bescheidene Dosen genügen, um eine Tumorregression herbeizuführen. (LAMPERT, 1974).

Die postoperative Chemotherapie bringt nach SUTOW et al. (1970) routinemäßig eingesetzt keine entscheidende Verbesserung der Überlebensrate.

17.) Eigene Beobachtungen

a) Histologie

Wir fanden in unserem Untersuchungsgut (47 Fälle) das ganze Spektrum der Erscheinungsformen des Neuroblastoms, vom undifferenzierten Sympathogonion über das Ganglioneuroblastom bis zum Ganglioneurom mit großen Ganglienzellen. Entsprechend der Behauptung MÄKINEN's (1972), daß nicht die Proportion der in einem Tumor enthaltenen differenzierten Zellen, sondern die Anwesenheit differenzierter Elemente überhaupt, und unabhängig von der Anzahl, eine gute Prognose anzeigen, klassifizierten auch wir unsere Tumoren nach Vorhandensein differenzierter Elemente. Unter den gleichen Gesichtspunkten teilte auch HUGHES (1974) seine Tumoren ein, während BECKWITH und MARTIN (1968) eine quantitative Methode, die auf dem Prozentsatz der differenzierten Zellen basiert, ihre Einteilung zugrunde legten.

Wir teilten unsere Fälle in zwei histologische Klassen ein:

- A) alle Tumoren, die keine Anzeichen für eine Differenzierung in Richtung Ganglienzellen zeigten, also histologisch unreif waren (Abb. 13).
- B) alle Tumoren mit ganglionären Elementen oder reifen Ganglienzellen (Abb. 13 und 14).

Auf Klasse A entfielen 28 Tumoren, auf Klasse B 19 Tumoren.

Weitere histologische Kriterien, die auf den Reifegrad des Neuroblastoms schließen lassen, sind die Zelldichte, die rosettenförmige Anordnung der Zellen und das Vorhandensein eines feinen Faserwerks, des "Neuropils". In einem Punkteschema wurde das Vorkommen dieser histologischen Besonderheiten semiquantitativ festgehalten. Auch die Mitoserate, die Anzahl der Nekrosen, die Häufigkeit der Kernpolymorphie und die Infiltration wurden in dem Punkteschema erfaßt. Es wurden Punkte von 0-3 vergeben, je nachdem ob die Erscheinungen gar nicht, vereinzelt, oder häufig bzw. sehr häufig zu sehen waren. Die Verteilung dieser histologischen Erscheinungen auf die beiden histologischen Klassen A und B geht aus Tab. 15 hervor.

Tab. 15 Histologie

Histologische Klasse	A	B
Fälle	28	19
Zelldichte	2,53	1,78
Rosetten	0,78	0,31
Neuropil	0,67	1,42
Ganglienzellen	0	1,57
Mitosen	0,71	0,47
Kernpolymorphie	1,35	1,36
Nekrosen	1,50	1,15

Die Zahlen sind die jeweiligen Mittelwerte des Punkteschemas.

Eine hohe Zelldichte (3) kommt vorallendigen bei den undifferenzierten Tumoren in Klasse A vor. Die Rosettenbildung, die früher immer als so charakteristisch für die Neuroblastomhistologie herausgestellt wurde, trat insgesamt sehr selten auf, sie war aber in Klasse A mehr als doppelt so häufig als in Klasse B. Das Neuropil ist ein typisches Zeichen für die Reife des Neuroblastoms und trat daher in Klasse B mehr als doppelt so oft auf als in Klasse A, aus dem gleichen Grund sind die Ganglienzellen nur in Klasse B vertreten. Die Mitoserate war in Klasse A etwas höher als in Klasse B, insgesamt war die Mitoseaktivität jedoch meist schwer zu erfassen. Auch Nekrosen waren in Klasse A häufiger zu sehen als in Klasse B. Nur die Kernpolymorphie trat in beiden Klassen gleich häufig auf.

Ganglienzellen fanden sich entsprechend unserer Einteilung natürlich nur in Klasse B. Im Punkteschema (0-3) waren sie mit einem Mittelwert von 1,57 vertreten. Einige Präparate zeigten stark ausdifferenzierte große Ganglienzellen, in einigen Fällen sogar mit Melanin.

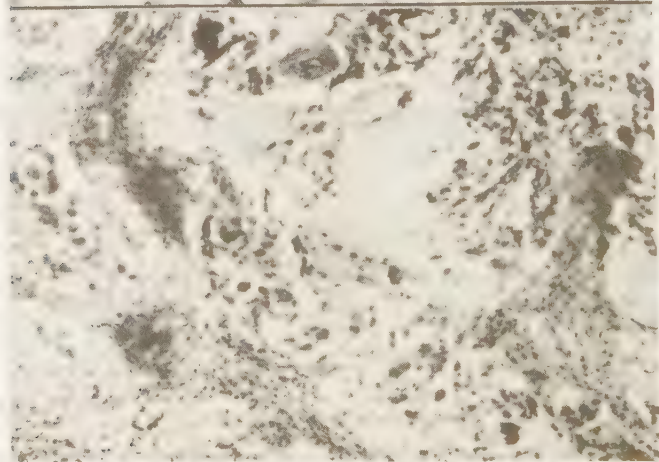
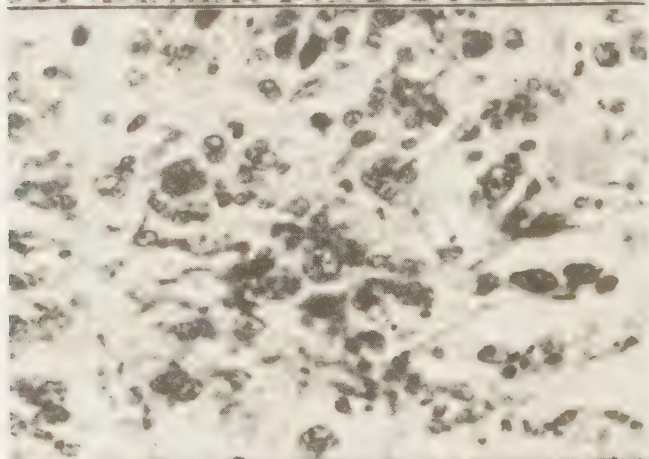
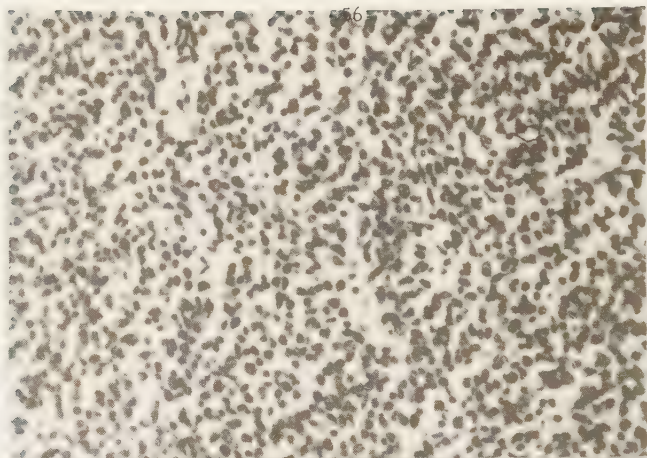


Abb. 12 :

Neuroblastom, geringer Differenzierungsgrad
Klasse A :vorwiegend uncharakteristische, z. T.
spindelkernige Zellproliferation ähnlich wie
bei einem Ewing-Sarkom. Nur vereinzelt an-
gedeutete Rosettenbildung (siehe Pfeil).

Abb. 13 :

Neuroblastom mit Zeichen der Differenzierung
Klasse B :neben kleinen undifferenzierten
Zellen auch größere ganglienzellenähnliche
Tumorelemente mit deutlichen Nukleolen. Da-
zwischen feinfädiges blass-eosinrotes Material,
das Neuropil entspricht.

Abb. 14 :

Neuroblastom mit Differenzierung
Klasse B :bei schwächerer Vergrößerung
angedeutet lobuläre Unterteilung des Tumors
mit erkennbaren größeren Tumorzellen und
zellarmen helleren Bereichen mit Neuropil.

b) Makroskopie

Die Operationsberichte enthalten leider keine Gewichtsangaben der Tumoren. Es wurden lediglich allgemeine Größenangaben wie golfball-groß oder "doppeltmannsfaust-groß" gemacht. Im pathologischen Befund waren meistens Größenangaben zu finden. Der größte Tumor maß 20x13x11 cm. Die makroskopische Beschreibung dieses Tumors soll stellvertretend für die Neuroblastommakroskopie unseres Patientengutes angeführt werden: "20x13x11 cm großer von einer Faserkapsel überzogener ovoider Tumor, mit ausgedehnter hämorrhagischer, stellenweiser cystischer und in knotigen Bezirken weißlicher Schnittfläche. Faserkapsel knotig vorgewölbt, makroskopisch nirgends sicher durchbrochen. 7x3x4 cm große Niere, die sich auf der einen Seite ganz aus dem Tumorgewebe ausschälen läßt, auf der anderen Seite jedoch von diesem offenbar durchsetzt ist."

Diese makroskopische Beschreibung entspricht in etwa dem Bild, welches die meisten Tumoren bieten.

c) Klinik

Klinische Unterlagen sind nur von 38 der Patienten vorhanden, von 32 Patienten haben wir Angaben über den postoperativen Verlauf.

Die folgenden Tabellen geben die Verteilung der Patienten auf die klinischen Stadien nach PINKEL et al. (1968), sowie die Beziehung zwischen klinischem Stadium und histologischer Klasse wieder:

Tab.16 Klinisches Stadium

	I		II		III		Summe
			a	b	a	b	
Anzahl d. Patienten	11		1	7	11	8	
Summen	11		8		19		38
Prozent	29%		21%		50%		100%

Tab. 17 Beziehung zwischen klinischem Stadium und histologischer Klasse

Histolog. Klasse	Klinisches Stadium				
	I		II		Summe
			a	b	
A	1		1	4	21
B	10		0	3	17
Summe	11		8		38

Tabelle 17 macht deutlich, daß die differenzierten Neuroblastome der Klasse B vorallendingen im frühen klinischen Stadium (I) vorkommen, mit 10 von 17 Fällen sind sie hier mit über der Hälfte der Fälle vertreten. Dagegen kommen die undifferenzierten Tumoren der Klasse A vorallendingen in den späteren klinischen Stadien (II und III) vor: über die Hälfte der Fälle im Stadium III.

d) Symptome

Die folgende Tabelle gibt die Prozentzahlen wieder, mit denen die einzelnen Symptome als erste Zeichen für eine Tumorerkrankung in Erscheinung traten:

Tab. 18 Symptome

Prozent	Art der Symptome
20,8%	Schmerzen (als Kreuz-, Kopf-, Hüft-, Bein-, Bauch-, oder Thoraxschmerz)
18,2%	Erbrechen
15,6%	erhöhte Temperaturen
13,0%	Appetitlosigkeit
10,4%	Obstipation
10,4%	Durchfall
7,8%	Schweißausbrüche
7,8%	Beinlähmungen
7,8%	"Anginen"
5,2%	"dicker Bauch", sichtbares Tumorwachstum
5,2%	Husten, Bronchitis
5,2%	Durst
5,2%	Gewichtsverlust
2,6%	Müdigkeit, Gedeihstörungen

Außerdem wurden in der Klinik bei der Aufnahme je einmal eine Protrusio bulbi, Blutdruckkrisen, Tachycardie, Skoliose sowie Querschnittssymptome beobachtet.

Wie auch beim Nephroblastom steht der Schmerz an erster Stelle der Symptomatik. Ein dicker Bauch wurde von den Eltern nicht so oft beobachtet wie dies beim Nephroblastom der Fall war. Im übrigen ist die Symptomatik beim Neuroblastom stark lokalisationsabhängig, z. B. Husten und Bronchitis bei thorakalen Geschwulsten oder Querschnittssymptome bei Rückenmarkskompression.

e) Alters- und Geschlechtsverteilung

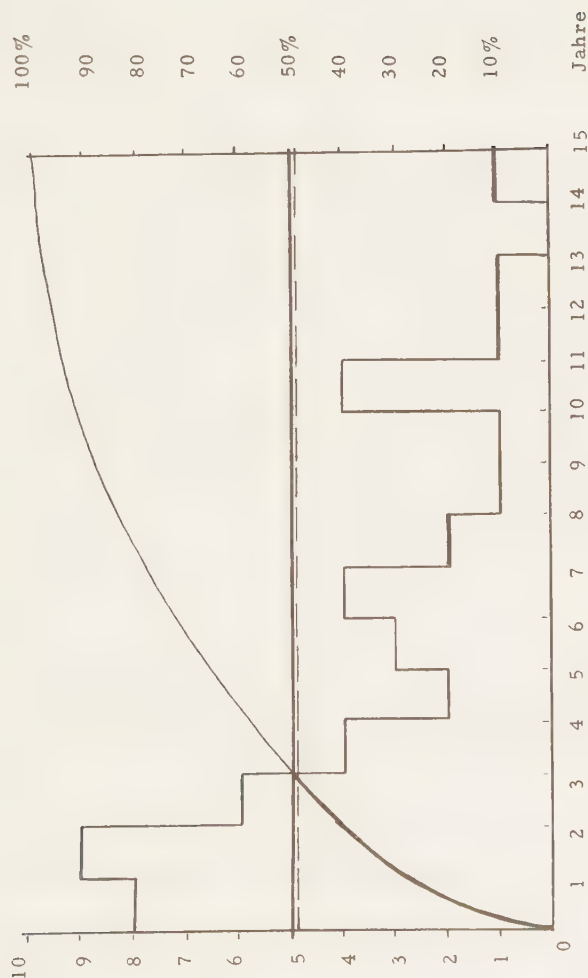
Abbildung 15 auf der nächsten Seite zeigt die Altersverteilung unserer Neuroblastompatienten. Sie entspricht ziemlich genau den Angaben, die in der Literatur von anderen Autoren gemacht werden (s. S. 46).

Die meisten Tumoren wurden in den ersten Lebensjahren diagnostiziert, bis zum 3. Lebensjahr sind es bereits 50% der Tumoren. Die meisten Fälle traten zwischen dem 1. und 2. Lebensjahr auf. (9). Nach dem 3. Lebensjahr erfolgt nur noch ein geringer Anstieg, mit 15 Jahren sind 100% der Fälle diagnostiziert. Ein leichter Anstieg ist noch zwischen 10. und 11. Lebensjahr mit 4 Fällen zu beobachten.

Die Geschlechtsverteilung der Neuroblastome war annähernd gleich: es waren 26 weibliche Patienten und 21 männliche Patienten.

Die Tabellen 19 und 20 geben die Beziehungen zwischen Alter und Histologie sowie zwischen Alter und klinischem Stadium wieder.

Abb. 15 Altersverteilung der
Neuroblastome
(absolut und relativ kumuliert)



Tab.19

Histolog. Klasse	Alter bei Diagnose (Jahre)														
	-1	-2	-3	-4	-5	-6	-7	-8	-9	-10	-11	-12	-13	-14	-15
A	5	4	4	4	2	0	2	1	0	1	3	0	1	0	1
B	3	5	2	0	0	3	2	1	1	0	1	1	0	0	0
Summe	8	9	6	4	2	3	4	2	1	1	4	1	1	0	1

Die Altersverteilung in den beiden histologischen Klassen läßt keinen markanten Unterschied erkennen. Beide Klassen sind in den ersten Jahren stark vertreten und fallen immer mehr ab in den älteren Lebensjahren.

Tab. 20

Klinisches Stadium	Alter bei Diagnose (Jahre)														
	-1	-2	-3	-4	-5	-6	-7	-8	-9	-10	-11	-12	-13	-14	-15
I	2	3	1	0	0	2	0	1	1	0	1	0	0	0	0
II A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
B	3	1	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
III A	2	5	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
B	0	0	1	1	1	1	2	0	0	0	1	0	0	0	0
Summe	7	9	4	2	2	3	3	1	1	1	3	0	1	0	0

Auch die Altersverteilung innerhalb der klinischen Stadien läßt keine bedeutenden Unterschiede erkennen.

f) Lokalisation

Folgende Lokalisationen wurden bei uns beobachtet:

Abdomen, retroperitoneal-27 (A-16, B-11)

Thorax - 8 (A- 3, B- 5)

Becken - 2 (A- 1, B- 1)

Hals - 2 (A- 1, B- 1)

Diese Lokalisationsverteilung stimmt mit den Angaben anderer Autoren überein (s. S. 46).

g) Metastasen und Recidive

Tabelle 21 zeigt die absoluten Häufigkeiten der verschiedenen Organe, in die das Neuroblastom metastasierte und den Zusammenhang zwischen histologischer Differenzierung und Metastasierung :

Tab. 21

Histolog. Klasse	keine Met.	mul- tipel	Organe									Summe
			reg. LK	KM	lokal	Darm	Le- ber	Haut	Lunge	Schädel	Pan- creas	
A	0	6	7	4	4	2	3	2	2	1	1	32
B	9	3	1	1	1	2	1	1	0	1	0	11
Summe	9	9	8	5	5	4	4	3	2	2	1	43

In Klasse A wurde kein Fall registriert, der keine Metastasen aufwies, wohingegen in Klasse B 9 Patienten ohne Metastasen waren. Insgesamt wurden in Klasse A ca. dreimal so viele Metastasen registriert, wie in Klasse B. Die multiple Metastasierung berücksichtigt z. T. auch Organe, die noch mal einzeln aufgeführt werden. Es ist also in einigen Fällen ein Patient mehrmals in der Tabelle vertreten. Die regionalen Lymphknoten waren am häufigsten betroffen, es folgten das Knochenmark (=KM) und die lokale Infiltration. Hier war im Abdominalbereich meistens die Niere infiltriert (3 mal). Der Darm war viermal betroffen, ebenso häufig wie die Leber. Hautmetastasen traten dreimal auf, einmal an der Wange und zweimal am Oberschenkel. Lungen und Schädel waren je zweimal betroffen, und das Pancreas einmal.

Über lokale Recidive wurden keine Angaben gemacht.

h) Neuroblastom und andere Mißbildungen

In unserem Patientengut trat keine Kombination mit einer anderen Mißbildung auf.

i)Prognose

Wie bereits im theoretischen Teil (S.52) erwähnt, sind die wichtigsten Faktoren, die die Prognose beeinflussen, das Alter, die Lokalisation, das klinische Stadium und die Histologie. In diesem Kapitel soll anhand von Tabellen gezeigt werden, ob und wie diese Faktoren die Prognose unserer Patienten beeinflusst haben.

Da wir nur von 32 Patienten Angaben über den postoperativen Verlauf haben, ergeben sich Differenzen zu den Endsummen der bisherigen Tabellen. Die Prozentangaben der Überlebensraten sind immer auf diese 32 Fälle im Folgenden bezogen.

Klinisches Stadium

Tab. 22

Klinisches Stadium	Überlebenszeit			Fälle
	2 Jahre	5 Jahre	Monate $\bar{x}$	
I	9 (81%)	4 (36%)	39,8	11
II A	1	0		1
B	2 (42,6%)	2 (28,4%)	14,2	6
III A	0	0		8
B	0	0	5,8	6
Summe	12 (36%)	6 (18%)		32

Insgesamt haben 12 Patienten 2 Jahre und länger nach Therapiebeginn noch gelebt. 6 Patienten lebten 5 Jahre und länger. Die meisten dieser Patienten waren im klinischen Stadium I. In Stadium III befand sich keiner dieser überlebenden Patienten. Die 2-Jahrheheilung betrug im Stadium I 81%, in Stadium II war sie mit 42% ca. halb so groß. Die durchschnittliche Überlebenszeit (in Monaten) betrug in Stadium I 39,8 Monate, sie sinkt dann über 14,2 Monate in Stadium II auf nur 5,8 Monate in Stadium III.

Somit hat auch für unsere Patienten das Ausbreitungsstadium des Tumors eine wesentliche Rolle für die Überlebenszeit gespielt.

Histologie

Tab. 23

Histolog Klasse	Überlebenszeit			Fälle
	2 Jahre	5 Jahre	Monate $\bar{x}$	
A	2(12,5%)	0	6,5	16
B	10(62%)	6(37%)	33,1	16
Summe	12(36%)	6(18%)		32

In der Berechnung der durchschnittlichen Überlebenszeit (in Monaten) haben wir den Fall eines Ganglioneuroms mit über 20 Jahren Überlebenszeit nicht berücksichtigt, da dadurch der Schnitt verfälscht worden wäre.

Bei den differenzierten Tumoren der Klasse B beträgt die 2-Jahresheilung das fünffache der Quote, die die Patienten mit undifferenzierten Tumoren der Klasse A erreichten (10 zu 2). 5 Jahre und länger überlebten nur Patienten, deren Tumor der differenzierten Klasse B angehörten. Die durchschnittliche Überlebenszeit (in Monaten) ist in Klasse B über fünfmal so groß wie in Klasse A.

Die histologische Differenzierung spielte also eine entscheidende Rolle für die Prognose der Patienten.

Um simultan den Einfluß, sowohl des klinischen Stadiums als auch der histologischen Klasse, auf die Heilungsrate zu untersuchen, bedienen wir uns wieder des sog. "AID-Baumes". Abb. 16 auf der folgenden Seite stellt den AID-Baum dar: Zunächst ist das Patientenkollektiv nach dem klinischen Stadium in zwei Gruppen unterteilt. Stadium II und III werden zusammengefaßt und Stadium I gegenüber gestellt. Bei der 2-Jahresheilung ist das Verhältnis 74% zu 15% (Stadium I zu II und III). Die weitere Unterteilung erfolgt auf der Basis der histologischen Klassifizierung. Die differenzierten Tumoren des klinischen Stadiums I haben mit 80% 2-Jahresheilung die höchste Überlebensrate aller 4 Gruppen. Am schlechtesten war die Patientengruppe, deren Tumoren undifferenziert waren und entweder dem klinischen Stadium II oder III angehörten (Gruppe 4).

Abb. 16

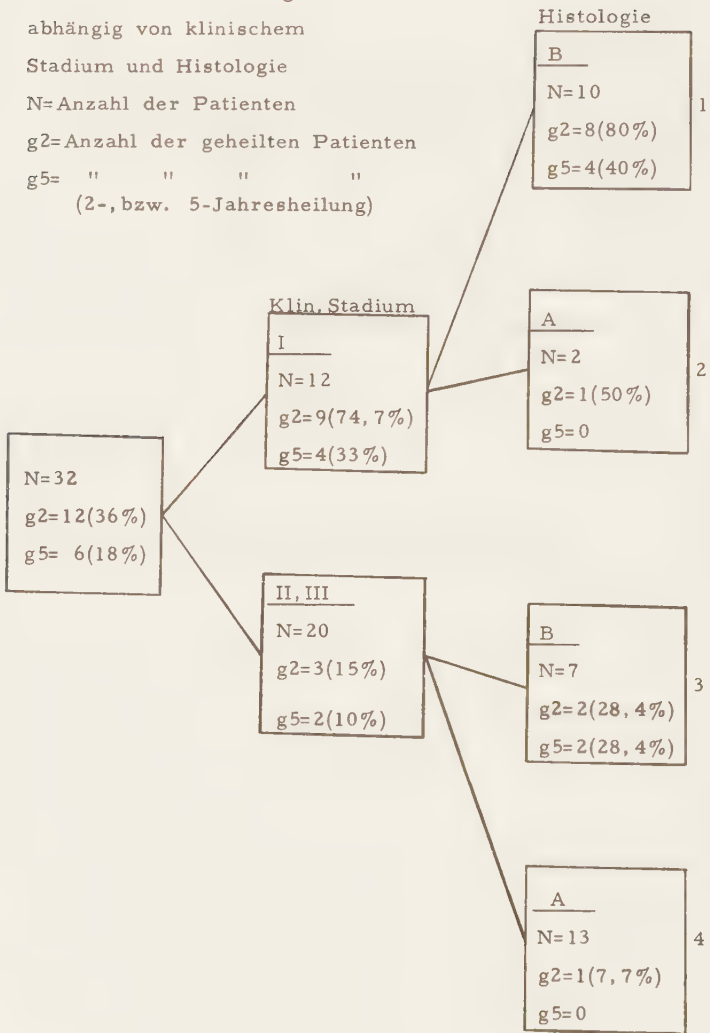
2-, und 5-Jahresheilung
abhängig von klinischem

Stadium und Histologie

N=Anzahl der Patienten

g2=Anzahl der geheilten Patienten

g5= " " " "
(2-, bzw. 5-Jahresheilung)



Alter

Um den Einfluß des Alters auf die Prognose zu untersuchen, haben wir die Patienten in zwei Gruppen unterteilt. Eine Gruppe enthält die Patienten, die jünger als 2 Jahre waren, als ihr Tumor diagnostiziert wurde, die andere Gruppe enthält alle älteren Patienten.

Tab. 24

Alter	Überlebenszeit			Fälle
	2 Jahre	5 Jahre	Monate $\bar{x}$	
unter 2 J.	7(53,9%)	4(30,8%)	25	13
über 2 J.	5(26,3%)	2(10,5%)	15,4	19
Summe	12(36%)	6(18%)		32

Die jüngeren Patienten haben eine doppelt so große Heilungsrate wie die älteren Patienten. (2 Jahre). Die 5-Jahresüberlebensrate ist dreimal so groß. Die durchschnittliche Überlebenszeit der jüngeren Patienten ist um 10 Monate länger als die der älteren Patienten.

In Abb. 17 ist der AID-Baum dargestellt, der simultan den Einfluß sowohl des Alters, als auch des klinischen Stadiums und der histologischen Klasse wiedergibt: Zunächst sind die Patienten nach dem Alter unterteilt, die Ergebnisse sind bereits aus Tabelle 24 bekannt. Die weitere Unterteilung erfolgt auf der Basis des klinischen Stadiums. Die Patienten des I. klinischen Stadiums, die jünger als 2 Jahre waren, hatten eine 100%ige 2-Jahresheilung, die in Stadium II, III dagegen nur eine 25%ige. Auch die älteren Patienten des I. Stadiums hatten noch eine Heilungsrate von 66%. Die schlechteste Prognose haben die Patienten, die älter als 2 Jahre sind und in Stadium II oder III sind. Die vier Gruppen werden weiter nach der histologischen Klassifizierung unterteilt. Es zeigt sich, daß jeweils die differenzierten Tumoren (Klasse B) die besten Heilungsraten erzielten, gleich welches Alter die Patienten hatten, oder in welchem klinischen Stadium sie sich befanden. Eine Ausnahme bilden die Gruppen 7 und 8, hier sind allerdings die Zahlen zu klein für eine Aussage.

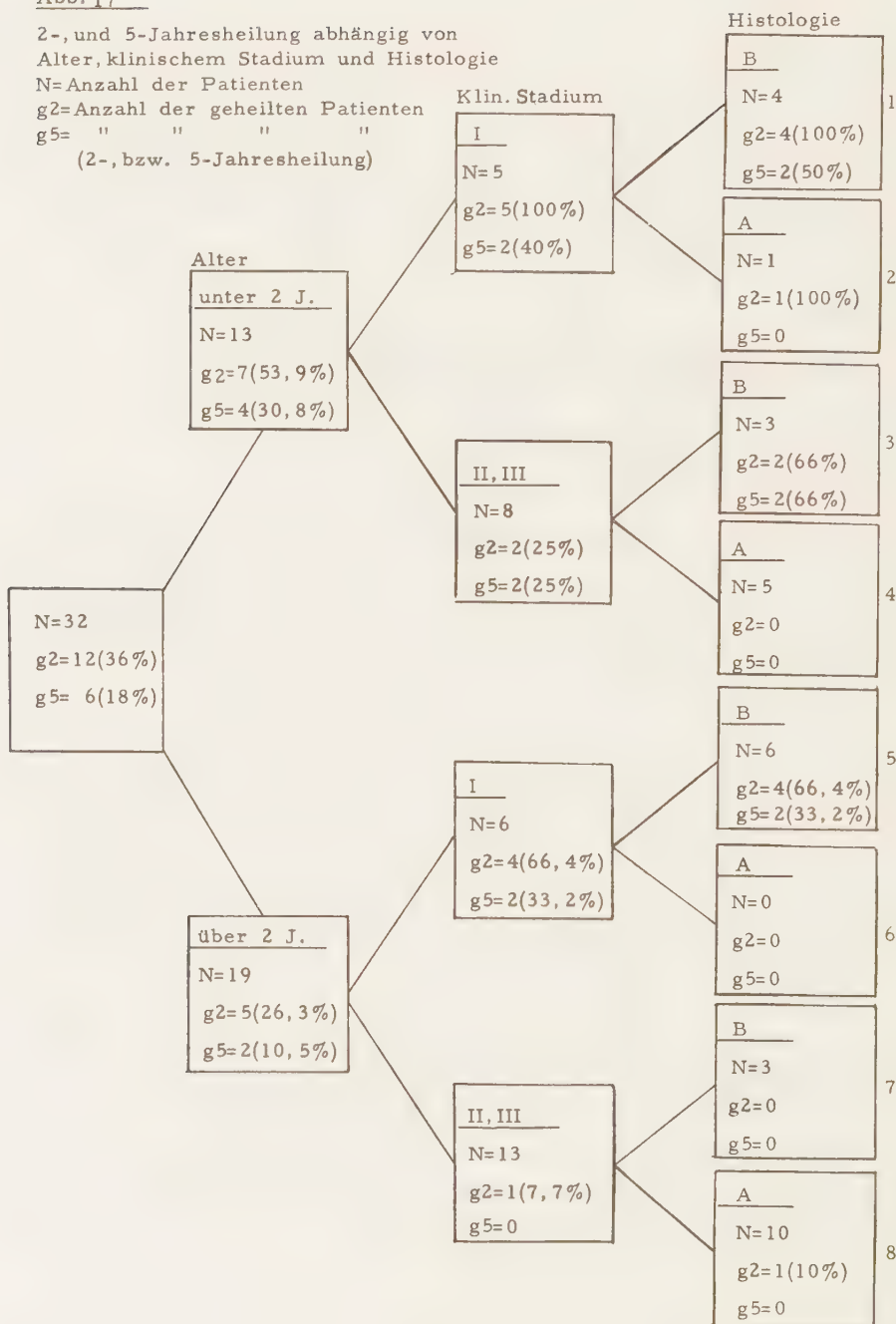
2-, und 5-Jahresheilung abhängig von
Alter, klinischem Stadium und Histologie

N=Anzahl der Patienten

g2=Anzahl der geheilten Patienten

g5= " " " "

(2-, bzw. 5-Jahresheilung)



Lokalisation

Um zu sehen, ob die Tumoren im Thorax und Hals eine bessere Prognose haben, als die abdominalen Tumoren, haben wir die beiden Lokalisationen gegenübergestellt. Die abdominalen (retroperitonealen) Tumoren werden mit denen des Beckens zusammengefaßt.

Tab. 25

Lokalisation	Überlebenszeit			Fälle
	2 Jahre	5 Jahre	Monate $\bar{x}$	
Abdomen und Becken	6(26,1%)	5(21,7%)	16,6	23
Thorax und Hals	6(66%)	1(11%)	23,6	9
Summe	12(36%)	6(18%)		32

Tatsächlich haben die Patienten, deren Geschwulst im Thorax oder Halsbereich lokalisiert ist, eine viel bessere Prognose als die Patienten mit abdominalem oder pelvinem Tumor. Dies betrifft aber nur die 2-Jahresheilung. Bei der 5-Jahresheilung hatten die Patienten mit abdominalem Tumor eine höhere Heilungsquote als die Patienten mit thorakalem oder cervikalem Tumor. Die durchschnittliche Überlebenszeit (in Monaten) betrug bei den abdominalen und pelvinen Tumoren 16,6 Monate, dagegen bei den thorakalen und cervicalen 23,6 Monate, 7 Monate mehr.

In Abb. 18 werden mit Hilfe des AID-Baumes Lokalisation, klinisches Stadium und Histologie simultan auf ihren Einfluß hin untersucht. Nachdem die Patienten aufgrund der Lokalisation mit den bekannten Ergebnissen unterteilt sind, werden sie je nach klinischem Stadium weiter aufgeteilt. Die Patienten in Stadium I hatten in beiden Lokalisationsbereichen eine weitaus größere Heilungsrate, als die Patienten in Stadium II und III. In der weiteren Aufteilung nach der histologischen Differenzierung, zeigt sich, daß die Patienten mit differenziertem Tumor die beste Prognose haben. (Ausnahme machen Gruppe 6 und 7 wegen zu kleiner Zahlen).

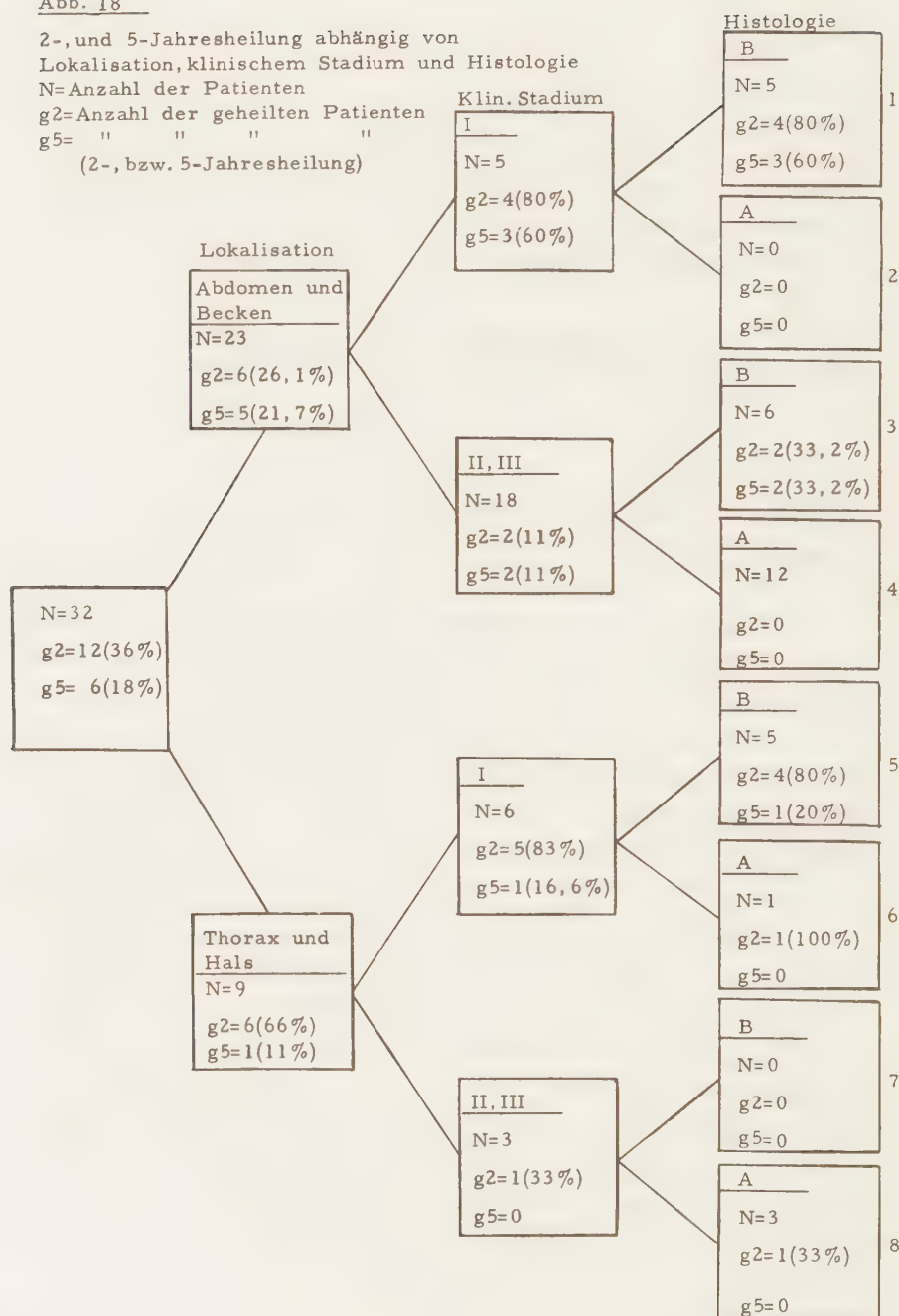
2-, und 5-Jahresheilung abhängig von
Lokalisation, klinischem Stadium und Histologie

N=Anzahl der Patienten

g2=Anzahl der geheilten Patienten

g5= " " " " " "

(2-, bzw. 5-Jahresheilung)



18.) Diskussion der Ergebnisse

Beim Neuroblastom hat sich in unserem Patientengut bestätigt, daß die histologische Ausdifferenzierung (=Ausreifung) des Tumors in Richtung Ganglioneurom gleichbedeutend ist mit der Entwicklung zu einem gutartigen Tumor mit guter Prognose. Histologische Zeichen für eine günstige Prognose sind: viele Ganglienzellen, viel Neuropil, wenig Rosettenbildung, geringe Zelldichte und wenig Nekrosen. Auf dieser Basis unterschieden wir unsere Patienten in 2 histologische Klassen (A und B). Klasse B erfüllte all diese histologischen Kriterien und hatte eine eindeutig bessere Prognose als Klasse A. (s. S. 65).

Es zeigte sich, daß die differenzierten Tumoren (B) vorallendingen im frühen klinischen Stadium (I) vorkamen, dagegen die undifferenzierten Tumoren in den Stadien II und III (s. S. 59). Sowohl die Tumoren der Klasse A, als auch die der Klasse B traten in allen Altersstufen auf. Metastasen traten bei den undifferenzierten Tumoren (A) 3mal so häufig auf, wie bei den differenzierten Tumoren. (s. S. 63).

Wichtige Faktoren für die Prognose waren außer der Histologie, das klinische Stadium, das Alter sowie die Lokalisation: Die 2-Jahresheilung der differenzierten Tumoren betrug 62%, die 5-Jahresheilung 37%, bei den undifferenzierten Tumoren 12% und 0%. Die durchschnittliche Überlebenszeit war bei den differenzierten Tumoren 5mal so lang wie bei den undifferenzierten. Im klinischen Stadium I betrug die 2-Jahresheilung 81%, die 5-Jahresheilung 36% und die durchschnittliche Überlebenszeit 39 Monate - im Stadium III 0%, 0% und 5 Monate (s. S. 64, 65). Die jüngeren Patienten (unter 2 Jahre) hatten eine doppelt so große Heilungsrate (2 Jahre) wie die älteren Patienten, die 5-Jahresheilungsrate war 3mal so groß und die durchschnittliche Überlebenszeit um 10 Monate länger (s. S. 67). Auch die Lokalisation spielt beim Neuroblastom insofern eine Rolle für die Prognose, als die Tumoren des Halses und des Thorax eine günstigere Prognose haben, als die Tumoren des Abdomens und Beckens. Bei uns betrug die 2-Jahresheilung 66%, die durchschnittliche Überlebenszeit 23 Monate bei den cervicalen und thorakalen Tumoren, bei den abdominalen und pelvinen 26% und 16 Monate.

Die 5-Jahresheilung war bei den abdominalen und pelvinen Tumoren höher (s.S.69).

Auch beim Neuroblastom haben wir den Einfluß der verschiedenen Faktoren auf die Überelebenszeit simultan mit Hilfe des AID-Baumes untersucht, es ergeben sich auch hier auf Grund der verschiedenen Prognose in der letzten Aufspaltung des Baumes sog. Therapiezielgruppen.

IV. RHABDOMYOSARKOM

1.) Vorkommen

Den ersten Fall eines Rhabdomyosarkoms beschrieb 1854 WEBER: es handelte sich um einen Zungentumor bei einem 21 Jahre alten Mann.

Unter den Sarkomen im Kindesalter, die 10,9% aller Malignome dieses Alters ausmachen, liegt das Rhabdomyosarkom (besonders in seiner embryonalen Form) was die Letalität und die Häufigkeit betrifft an der Spitze. Die Mortalität beträgt in den USA 1,56 Sterbefälle durch Rhabdomyosarkom pro Jahr auf 1 Million Kinder bis 15 Jahre; in der Altersgruppe von 15 bis 19 Jahre sind es 2,53 Sterbefälle (MILLER, 1969).

Die zunehmende Häufigkeit des Rhabdomyosarkoms erklärt sich vorallendingen aus der Tatsache, daß unter dem Begriff heute viele Tumoren zusammengefaßt werden, die früher histologisch gar nicht als Rhabdomyosarkome erkannt wurden.

Das "sarcoma botryoides" (PFANNENSTIEL, 1892) galt zwischenzeitlich als das Rhabdomyosarkom schlechthin. Heute dient der Begriff lediglich der makroskopischen Beschreibung (siehe unten) einer besonderen Form des Rhabdomyosarkoms. Histologisch offensichtliche Rhabdomyosarkome sind im Kindesalter selten. Erst durch die Einbeziehung der embryonalen Sarkome mit unterschiedlicher Ausdifferenzierung von quergestreiften Zellen und auch der alveolären Rhabdomyosarkome können Rhabdomyosarkome häufiger in der pädiatrischen Altersgruppe registriert werden.

Man faßt heute unter dem Oberbegriff Rhabdomyosarkom alle

alveolären Rhabdomyosarkome sowie die undifferenzierten embryonalen Sarkome und die pleomorphen Rhabdomyosarkome zusammen.

Der embryonale Typ, der am häufigsten bei jungen Kindern vorkommt, wurde von STOBBE und DARGEON (1950) beschrieben, er gehört vorallendingen auch wegen seinem gleichen biologischen Verhalten in die Gruppe der Rhabdomyosarkome. Der alveoläre Typ wurde 1956 von RIOPELE und THERIAULT beschrieben.

2.) Entwicklungsgeschichte

Das Rhabdomyosarkom hat seinen Ursprung wie auch die anderen Weichteiltumoren in der undifferenzierten Mesenchymzelle. Es kann schon angeboren auftreten oder erst später in Erscheinung treten. Bei dem embryonalen Rhabdomyosarkom stellt sich die Frage, ob das Vorliegen einzelner Tumorzellen mit Querstreifung Ausdruck davon ist, daß das Organfeld mit Muskeldifferenzierung in einem so frühen Stadium vom neoplastischen Prozess ergriffen wurde, daß die meisten Zellen noch keine Muskeldifferenzierung mit Querstreifung aufweisen können, oder ob es sich ganz allgemein bei den embryonalen Sarkomen um maligne Neoplasien des embryonalen Mesenchyms handelt, wobei einige der Zellen vielleicht wegen des Zeitpunkts der "Karzinogenese" die Differenzierungsrichtung Skelettmuskulatur einschlagen, was im Vergleich eines histologischen Präparates aus dem Embryo mit regionaler Muskeldifferenzierung und einem embryonalen Sarkom mit partieller Muskeldifferenzierung vorstellbar ist.

Diese letzte Möglichkeit kann auch zur Erklärung dafür dienen, warum z. B. im Choledochus oder in der Harnblase, sowie in der Prostata trotz Fehlens von Skelettmuskulatur embryonale Rhabdomyosarkome vorkommen (MEISTER, 1976).

Interessant ist in diesem Zusammenhang die Untersuchung von PATTON und HORN (1962), die das embryonale Rhabdomyosarkom mit der Entwicklung der Skelettmuskulatur in Verbindung setzten und es mit der Entwicklung des Muskels eines 7 bis 10 Wochen alten Fetus verglichen. Das alveoläre Rhabdomyosarkom entspricht dagegen dem Muskelgewebe eines 10 bis 12 Wochen alten Fetus. Beim pleomorphen Rhabdomyosarkom fanden die Autoren hingegen keine Ähnlichkeit zum embryonalen oder fetalen Muskel und folgern, daß dieser spätere Tumor eine Entdifferenzierung der Erwachsenenmuskulatur darstellt.

3.) Altersverteilung und Geschlechtsverteilung

Rhabdomyosarkome treten in allen Altersstufen auf. Wir fanden in der Literatur bei 171 Fällen einen Mittelwert von 4,62 Jahren. Die Altersspanne reichte von 5 Tagen bis 15 Jahre. Der Altersgipfel wird in der Literatur allgemein zwischen dem 2. und dem 6. Lebensjahr angegeben (LAWRENCE et al. 1964, LI et al. 1969, SUTOW et al. 1970, TAN et al. 1967). Während die alveolären Rhabdomyosarkome eher beim jugendlichen Patienten auftreten, kommen die embryonalen Rhabdomyosarkome meistens vor dem 6. Lebensjahr vor.

Das männliche Geschlecht wird allgemein häufiger befallen als das weibliche. Ein festes Verhältnis läßt sich in der Geschlechtsverteilung allerdings nicht feststellen.

4.) Lokalisation

Am häufigsten tritt das Rhabdomyosarkom im Kopfbereich auf. Unsere Literaturübersicht ergab 43% für den Kopfbereich, 39% für den Urogenitaltrakt und der Rest verteilte sich auf die Extremitäten, den Gallengang und den Rumpf. Die alveolären Rhabdomyosarkome treten fast nur an den Extremitäten und am Rumpf auf, während das embryonale Rhabdomyosarkom vorallendingen in den Viscera auftritt und z. T. auch dort wo normalerweise keine gestreifte Muskulatur vorliegt.

Im Kopfbereich kommt das Rhabdomyosarkom besonders häufig in der Orbita vor. Hier wächst der Tumor sehr rasch und kann aufgrund der Protrusio bulbi die er hervorruft meist schnell erkannt werden.

Im Nasopharynx und in den paranasalen Sinus kann das Rhabdomyosarkom als polypoide Geschwulst (ähnlich dem sarcoma botryoides im Urogenitalbereich) den Nasen- oder Rachenraum verlegen. Ebenso polypoid findet man den Tumor ev. im äußeren Gehörgang wachsen. Im Nacken imponiert der Tumor als Weichteilgeschwulst (RAGAB, 1973).

Im Kopfbereich kommt noch die Parotis als Sitz eines Rhabdomyosarkoms in Betracht.

Urogenitalbereich: Die Vagina ist der Ursprung eines Tumors der traubenförmig aus der Vulva ragt und als sarcoma botryoides bezeichnet wird.

Dies ist auch der historische Ursprung des Begriffs der heute jedoch nicht nur für den Vaginaltumor reserviert ist. Auch in der Blase z. B. kann das Rhabdomyosarkom als polypoider Tumor wachsen und die typischen Symptome einer Obstruktion der unteren Harnwege hervorrufen. Von der Prostata ausgehend werden große solide Geschwülste beobachtet, die das gesamte Becken ausfüllen können mit Verdrängung und Infiltration der Harnblase. Urogenital tritt das Rhabdomyosarkom außerdem im Uterus auf und bei den Knaben kann der Samenstrang befallen sein.

Das Rhabdomyosarkom kann in selteneren Fällen auch im Retroperitonealbereich vorkommen und hier zu riesigen Geschwülsten heranwachsen, bevor es symptomatisch in Erscheinung tritt.

Wächst ein embryonales Rhabdomyosarkom vom Choledochus aus in die Leber ein, ergeben sich Schwierigkeiten bei der Abgrenzung zum muskelhaltigen Hepatoblastom.

An den Extremitäten fällt das Rhabdomyosarkom als sichtbar wachsende Weichteilgeschwulst auf. LAWRENCE (1964) fand die Extremitäten häufiger bei weiblichen Patienten befallen, während die retroperitoneal gelegenen Tumoren sehr häufig bei Knaben vorkamen.

5.) Metastasen und Recidive

Das Rhabdomyosarkom metastasiert sehr früh und ausgiebig. Eine Ausnahme machen nur einige embryonale Typen, welche vorwiegend lokal infiltrativ wachsen, wie z. B. das sarcoma botryoides des Urogenitaltraktes und des Nasopharynx.

Gewöhnlich erfolgt die Metastasierung in die regionalen Lymphknoten, es folgen der Häufigkeit nach die Lungen, Knochen und Knochenmark, die Leber, das Gehirn und die Brust (LAWRENCE 1964, TAN 1967).

Es kann vorkommen, daß multiple Metastasen gefunden werden, der Primärtumor jedoch nicht aufgespürt werden kann. Zur Zeit der Diagnose werden von manchen Autoren (SUTOW 1970, LAWRENCE 1964) 30 bis 40% der Fälle mit Metastasen angegeben.

Recidive fanden wir in der Literatur in durchschnittlich 25,3% der Fälle.

6.)Symptome

Die Symptome richten sich ganz nach dem Sitz des Tumors. Bei der Lokalisation in der Orbita macht der Tumor eine Protrusio bulbi, Ptosis oder er führt zur Verschlechterung des Visus. Im Nasopharynx ist das Tumorwachstum begleitet von Obstruktion, Sinusitis, Epistaxis, Heiserkeit, Schluckbeschwerden, lokalem Schmerz und Schwellung. Mitunter kann der Tumor als sarcoma botryoides an der Oberfläche in Erscheinung treten. Im Mittelohr ruft das Rhabdomyosarkom ev. die Symptome einer chronischen Otitis media mit Schmerz oder einer Facialisparese hervor (RAGAB, 1973).

Bei retroperitonealem Sitz kann der Tumor lange Zeit symptomlos bleiben bis er Symptome einer intestinalen oder genitourinären Obstruktion hervorruft. Auch die Geschwulste der Blase, der Prostata und der Vagina können eine Obstruktion der unteren Harnwege verursachen. Die Tumoren, die von der Blase, der hinteren Urethra oder der Vagina ausgehen machen früher Symptome als die Tumoren der Prostata. Dies ist vielleicht ein Grund mit, warum die Prostatatumoren eine schlechtere Prognose haben als die anderen Tumoren (RAGAB, 1973).

Uncharakteristische Symptome wie Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit, Fieber u. s. w. treten zwar auch bisweilen auf, sind aber nicht so regelmäßig wie z. B. beim Neuroblastom.

7.)Klinische Stadieneinteilung

Die klinische Stadieneinteilung soll bei der Therapie helfen den richtigen Weg einzuschlagen und die richtige Dosierung (Strahlen, Cytostatika) zu wählen. Anders als z. B. beim Nephro- oder Neuroblastom ist die Stadieneinteilung des Rhabdomyosarkoms durch die Vielfalt der Lokalisation und der Erscheinungsformen in ihrer Bedeutung begrenzt.

Tabelle 25 auf der nächsten Seite stellt eine vereinfachte Form der Einteilung in die klinischen Stadien dar.

Tabelle 26

Stadium	LAMPERT ,1974	
I	lokal begrenzt	völlig resezierbar
II	A)regional begrenzt	völlig resezierbar
	B) regional begrenzt	nicht oder nur teilweise resezierbar.
III	A)generalisierter Tumor mit Fernmetastasen,	ohne Knochenmarksinfiltration
	B)generalisierter Tumor mit Fernmetastasen,	mit Knochenmarksinfiltration.

8.) Makroskopie

Das makroskopische Bild des Rhabdomyosarkoms ist nicht charakteristisch, bis auf das sarcoma botryoides. Das Rhabdomyosarkom ist gewöhnlich nodulär und variiert in seiner Konsistenz von fest bis cystisch in Abhängigkeit vom Vorkommen kollagenen und myxoiden Gewebes und dem Anteil nekrotischer Bezirke (RAGAB et al. 1973). Diese Konsistenzunterschiede können auch in ein und demselben Tumor auftreten.

Die Größe des Rhabdomyosarkoms variiert außerordentlich. In der Literatur finden sich Angaben von z. B. 2,5 cm bis 20 cm (LAWRENCE, 1964).

Auf der Schnittfläche erscheint der Tumor grau-weißlich bis zart rosa. In größeren Tumoren findet man auch hämorrhagische Nekrosen.

Die Tumoren sind oft umschrieben, aber meist nicht im eigentlichen Sinne abgekapselt. Die Oberfläche ist meist abgerundet, trotzdem gehen oft von der Hauptmasse des Tumors fingerartige Ausläufer in das benachbarte Gewebe und infiltrieren hier (LAWRENCE, 1964).

Das sarcoma botryoides (=traubenförmig) wächst polypoid oder "botryoid" an der Oberfläche. Der Begriff dient nur der makroskopischen Beschreibung einer Besonderheit im Wachstum dieses Tumors.

Sarcoma botryoides ist also ein embryonales Rhabdomyosarkom, welches traubenförmig unter der oberflächlichen Schleimhaut von Hohlorganen wie Blase, Vagina, Gallengang oder Larynx wächst.

9.) Histologie

Seit HORN und ENTERLINE (1958) werden die Rhabdomyosarkome in 3 verschiedene histologische Varianten unterschieden:

- A) embryonale Rhabdomyosarkome
- B) alveoläre Rhabdomyosarkome
- C) pleomorphe Rhabdomyosarkome

ad A): der embryonale Typ ist am undifferenziertesten, bereitet daher auch hinsichtlich der Diagnose die größten Schwierigkeiten. Die charakteristischen Zellen nach denen gesucht werden muß sind die "Kaulquappen- oder Tennisschlägerzellen": es handelt sich dabei um lange, schmale, spindelförmige Zellen mit einem zentralen Kern und eosinophilem Cytoplasma, welches Quer- oder Längsstreifung aufweist. Diese charakteristischen Zellen findet man jedoch nicht immer und vor allen Dingen ist die Querstreifung nur bei ca. 1/3 der Fälle zu finden (RAGAB et al. 1973). Hier hilft die Elektronenmikroskopie weiter. Wichtiger jedoch als die Einzelzelle ist das gesamte Muster des Tumorgewebes um zu der Diagnose embryonales Rhabdomyosarkom zu gelangen. Die Zellen liegen oft weit auseinander in einer myxoiden Matrix, sodaß insgesamt ein sehr chaotisches Bild entsteht und der Tumor sehr unreif erscheint. Gerade in der Gruppe der embryonalen Rhabdomyosarkome ist die Variationsbreite des histologischen Erscheinungsbildes sehr groß. Zwei typische Varianten des embryonalen Rhabdomyosarkoms sind:

1. Tumoren, die im Gallengang oder der Gallenblase ihren Ursprung haben mit einer lockeren Anordnung spindeligter Zellen in Form eines aufgelockerten Muskelgewebes oder eines Leiomyosarkoms. Die myxoiden Anteile führen jedoch zur Diagnose Rhabdomyosarkom.

2. Tumoren vom Uterus oder Ovar ausgehend, meist mit epithelialen,

polygonalen Zellen.

Für das sarcoma botryoides charakteristisch ist die oberflächliche, subepitheliale, undifferenzierte, zelldichte Kambiumschicht. Falls dabei Muskeldifferenzierung mit Querstreifung vorhanden ist, dann eher in den tieferen Bereichen.

ad B): der alveoläre Typ des Rhabdomyosarkoms ist im Gegensatz zum embryonalen Typ fester und weniger myxoid. Die Alveolen, die durch die einreihigen Septen entstehen erinnern an das Bild einer fetalen Lunge. Das alveoläre Muster wird durch Bindegewebssepten zwischen den Tumorzellen hervorgerufen. Die Einzelzelle ist mehr rund mit eosinophilem und manchmal vakuolisiertem Cytoplasma. Charakteristische mehrkernige myogene Tumorzellen in den Alveolen und typische längliche "Tennis-schlägerzellen" können gefunden werden, z. T. auch mit Querstreifung. Manche Zellen enthalten Glykogengranula (RAGAB et al. 1973).

ad C): der pleomorphe Typ ist im Gegensatz zu den beiden anderen Typen, die zusammen über 90% der Rhabdomyosarkome ausmachen, sehr selten. Das histologische Erscheinungsbild ist nicht einheitlich, es reicht von Spindelzellen ohne besonderes Muster bis zu großen mehrkernigen Zellen. Alveoläre Anordnung kommt nicht vor. Vorherrschend ist die Kernpleomorphie.

Misch- und Übergangsformen aller 3 histologischen Rhabdomyosarkomvarianten kommen vor.

10.) Diagnose und Differentialdiagnose

Die Diagnose richtet sich nach den lokalisationsabhängigen Symptomen und stützt sich sekundär auf gezielte Untersuchungen wie IV-Pyelogramm und Miktionscysto-Urogramm. bei Tumoren im Urogenitalbereich. Die Tumoren am Rumpf, den Extremitäten und im Kopfbereich fallen durch ihr sichtbares Wachstum auf. Zur Diagnostik gehören die Skelettübersichts-

aufnahme sowie das Röntgenthoraxbild um eine frühe Metastasierung auszuschließen. Zur Diagnostik von Knochenmarksmetastasen ist eine Knochenmarksaspiration erforderlich (LAMPERT, 1974).

Differentialdiagnostisch kommen beim Orbitatumor Metastasen eines Neuroblastoms, Gliome des nervus opticus, die Histiocytose X, Lymphome und besonders das Retinoblastom in Betracht (RAGAB et al., 1973). Bei Tumoren im Retroperitonealraum ist vorallendingen an einen Wilms-Tumor oder an ein Neuroblastom zu denken. Auch an ein Hepatoblastom oder ein Lymphosarkom muß differentialdiagnostisch gedacht werden, wenn der Tumor im Abdominalbereich auftritt.

11.) Prognose

Die Prognose des Rhabdomyosarkoms wird vorallendingen durch die Ausbreitung, d. h. das klinische Stadium des Tumors bestimmt. Die Patienten mit disseminierten Metastasen haben die schlechteste Prognose.

Andere Parameter die von Bedeutung für die Prognose sind: die Lokalisation, die Histologie und das Alter.

Was die Lokalisation betrifft, so haben die Orbitaltumoren die beste Prognose, vielleicht weil sie durch ihre Lokalisation schnell diagnostiziert und der Therapie zugeführt werden können.

Das alveoläre Rhabdomyosarkom metastasiert früher und neigt mehr zu expansivem Wachstum und daher hat es eine schlechtere Prognose. Eine bessere Prognose hat das embryonale Rhabdomyosarkom, besonders wenn es sich um ein sarcoma botryoides handelt (RAGAB, 1973). Das pleomorphe Rhabdomyosarkom ist so selten, daß sich hier keine eindeutigen Aussagen machen lassen.

Mit zunehmendem Alter sinkt die Überlebenszeit der Patienten.

12.) Therapie

Stadium	LAMPERT, 1974
I	Radikaloperation (z.B. Entfernung der gesamten Blase und Anlegen einer Ileumblase und eventuell eines Anus praeter). Vincristin ($1,5 \text{ mg/m}^2$ i.v. 1mal wöchentlich die ersten 6 Wo. und Actinomycin D ($0,4 \text{ mg/m}^2$ i.v. 1mal wöchentlich die ersten 6 Wo., nach Pause von 6 Wo. Wiederholung) und Cyclophosphamid (300 mg/m^2 i.v. oder p.o. 1mal wöchentlich die ersten 6 Wo., dann alle 2 Wo.) alles 1/2 Jahr.
II A	" " " " "
II B	Tumorbettbestrahlung mit 4000-6000 rad bestrahlen und die Kombinationschemotherapie für ein Jahr mit Wiederholung der wöchentlichen Dreifachkombination (VCR, AMD, CYC) alle 2 Monate.
III A	1 Jahr kombinierte Chemotherapie, ev. zusätzliche Bestrahlung und Resektion.
III B	" " "

13.) Eigene Beobachtungen

a) Histologie

Unsere 24 Fälle verteilten sich folgendermaßen auf die 3 histologischen Typen:

A) embryonales Rhabdomyosarkom 15 Fälle (siehe Abb. 19-21)

B) alveoläres Rhabdomyosarkom 5 Fälle

C) pleomorphes Rhabdomyosarkom 4 Fälle

Querstreifung beobachteten wir bei A) in 5 Fällen, bei B) in keinem und bei C) in einem Fall. (siehe Abb. 21)

b) Klinik

Leider haben wir über unsere Rhabdomyosarkomfälle nur minimale klinische Angaben. Nur von 11 Patienten ist uns der postoperative Verlauf bekannt.

c) Symptome

Am häufigsten machte das sichtbare Wachstum, vorallendingen an den Extremitäten und im Kopfbereich auf den Tumor aufmerksam (9 mal). Bei urogenitalem Tumor wurden sowohl Schwierigkeiten beim Wasserlassen (1mal) als auch Harndrang (1mal) beobachtet, außerdem Hämaturie (1), Symptome einer Blasenentzündung (1) und kolikartige Schmerzen (1). An Allgemeinsymptomen wurden beobachtet : Obstipation (1) und Durchfall (1), sowie Abmagerung (1) und Fieber (1).

Die folgende Seite zeigt drei Schnitte mit histologischen Variationen des embryonalen Rhabdomyosarkoms, das im Mittelpunkt unseres Interesses steht.

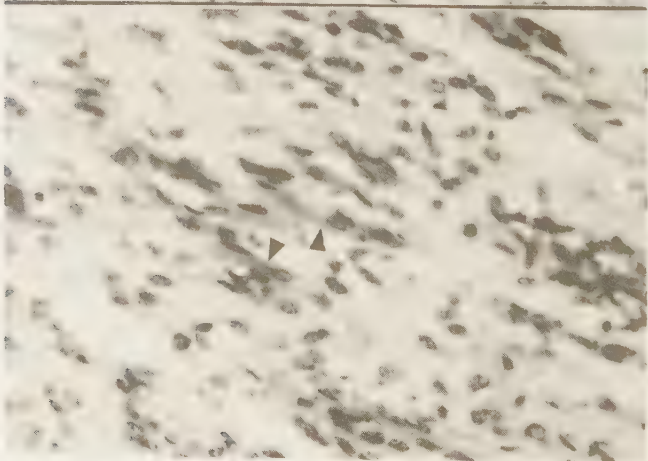
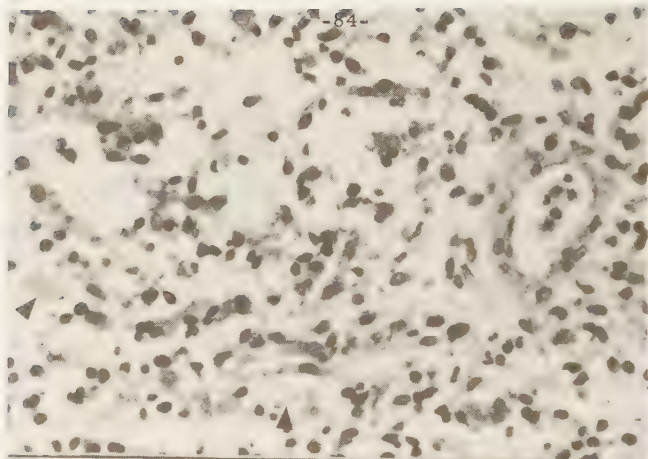


Abb. 19 :

Embryonales Rhabdomyosarkom, gering differenzierter Tumorbereich, jedoch für's embryonale Rhabdomyosarkom charakteristische lockere Zellagerung mit myxoidem Hintergrund und länglichen z.T. "geschwänzten" kaulquappenähnlichen Tumorzellen. Dabei stellenweise sogar periodische Querstreifung wie in gestreiften Muskelzellen erkennbar (siehe Pfeil).

Abb. 20 :

Embryonales Rhabdomyosarkom mit stärkerer Faserdifferenzierung. Jedoch auch hier typische myxoide Erscheinung.

Abb. 21 :

Embryonales Rhabdomyosarkom.

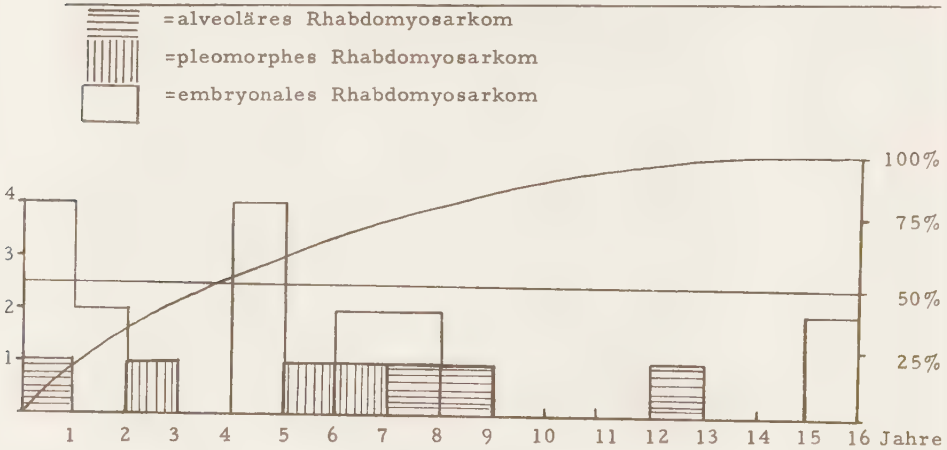
Bei stärkerer Faserbildung häufiger in den Tumorzellen auch gut erkennbare Querstreifung (siehe Pfeil).

d) Alters- und Geschlechtsverteilung

Die Altersverteilung geht aus der folgenden Tabelle hervor. Dabei fällt auf, daß im Gegensatz zum Nephroblastom und Neuroblastom, das Rhabdomyosarkom relativ spät auftritt. Bei uns lagen die Häufigkeiten besonders im 1. und zwischen dem 4. und 5. Lebensjahr. Es traten aber auch noch sehr späte Fälle auf, so die beiden Tumoren zwischen dem 15. und 16. Lebensjahr. Hinsichtlich der Histologie ergab sich keine Bevorzugung eines Typs für ein gewisses Alter.

Die Geschlechtsverteilung fiel bei uns deutlicher zuungunsten der Knaben aus als in der Literatur beschrieben: es waren doppelt so viele Knaben wie Mädchen erkrankt (16 Knaben und 8 Mädchen).

Abb. 22 Altersverteilung der Rhabdomyosarkome
(absolut und relativ kumuliert)



e) Lokalisation

Die bevorzugte Lokalisation in unserer Serie war der Urogenitaltrakt, in dem 10 Tumoren diagnostiziert wurden, es folgte der Kopfbereich mit 6 Tumoren und jeweils 3 traten im Abdominalbereich und in den Extremitäten auf.

Im Urogenitalbereich handelte es sich ausschließlich um das embryonale Rhabdomyosarkom: 3 sarcoma botryoides der Blase, 3 Tumoren vom Hoden bzw. ductus deferens ausgehend, 1 Vulvatumor und 3 Tumoren in der Leiste bzw. in der fossa iliaca.

Alveolärer Typ : 2 Tumoren im Kopfbereich (Nase und Zunge), jeweils ein Tumor am Oberarm, supraclaviculär und abdominal (Gallengang).

Pleomorpher Typ : 2 Tumoren im Abdomen (einer davon vom Gallengang ausgehend), je ein Tumor am Hals und am Oberschenkel.

f) Metastasen und Recidive

Metastasen wurden insgesamt in 11 Fällen beobachtet, das entspricht 46% und der Häufigkeit, die auch in der Literatur angegeben wird.

Auf die histologischen Typen verteilen sich die Metastasen annähernd gleich : embryonal-6, alveolär-3, pleomorph-2.

Recidive traten insgesamt in 8 Fällen auf : 7 mal handelte es sich dabei um den embryonalen Typ und einmal um den alveolären Typ.

g) Prognose

Da wir nur von 11 Patienten Unterlagen über den postoperativen Verlauf besitzen, läßt sich hier keine eindeutige Aussage über die Beziehungen zwischen der Überlebenszeit und der Histologie bzw. Alter machen.

Die Tab. 26 zeigt die Beziehungen zwischen Typ der Rhabdomyosarkome und biologischem Verhalten.

Tab. 27

Histolog. Typ	Fälle	Überlebenszeit $\bar{x}$	Metastasen	Recidive	inoperabel
A	15(6)	32 Monate	6	7	2
B	5(2)	10 "	3	1	2
C	4(3)	22 "	2	0	0
Summe	24(11)	21 "	11	8	4

In Klammern die Zahl der Patienten, deren Überlebenszeit bekannt ist.

14.) Diskussion der Ergebnisse

Unser Ziel bei der Revision der Rhabdomyosarkome war eine modernere histologische Einteilung dieser kindlichen Weichteilsarkome. Wir orientierten uns an der Einteilung in die 3 histologischen Untergruppen und konnten so in die Gruppe der embryonalen Rhabdomyosarkome Tumoren einreihen, die früher nicht den Rhabdomyosarkomen zugerechnet wurden. Es handelte sich vorallendingen um die undifferenzierten embryonalen Tumoren myogener Herkunft. Auffallend ist der relativ hohe Prozentsatz (15%) pleomorpher Rhabdomyosarkome in unserem Untersuchungsgut, in der Literatur wird dieser Prozentsatz normalerweise mit unter 10 % angegeben. (RAGAB, 1973).

Die histologische Unterteilung in die drei Typen : embryonales, alveoläres und pleomorphes Rhabdomyosarkom ist wichtig, da sich hieraus für die Prognose des Patienten entscheidende Gesichtspunkte ergeben.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Beim Erwachsenentumor bedeutet geringe Differenzierung häufig auch einen hohen Malignitätsgrad. Da die embryonalen Tumoren wie z. B. das Nephroblastom, das Neuroblastom und das Rhabdomyosarkom aus unreifem Gewebe entstehen ist von vornherein schon ein geringerer Differenzierungsgrad zu erwarten. Deshalb war man lange skeptisch gegenüber einer histologischen Gradeinteilung dieser embryonalen Tumoren. In letzter Zeit häufen sich jedoch die Berichte entsprechend der Gradeinteilung mit Korrelationen zwischen histologischen Befunden und biologischem Verhalten und Prognose, auch bei embryonalen Tumoren.

Die vorliegende Arbeit behandelt in drei Kapiteln das Nephroblastom, das Neuroblastom und das Rhabdomyosarkom. Zunächst wird in jedem Kapitel eine Literaturübersicht des Tumors gegeben, danach folgen die Ergebnisse unserer Untersuchung, die insgesamt 132 Fälle der Jahre 1965 bis 1974 umfaßt.

61 Fälle vom Nephroblastom haben wir einer pathologisch-histologischen Revision unterzogen und eine Einteilung in 3 Klassen- auf der Basis der histologischen Ausdifferenzierung- vorgenommen. Die 2-Jahresheilung betrug 40%, die 5-Jahresheilung 10,5%. Es zeigte sich, daß die Patienten mit hochdifferenzierten Tumoren die beste Prognose hatten.

Das Neuroblastom teilten wir entsprechend der Differenzierung in 2 histologische Klassen ein. Insgesamt betrug die 2-Jahresheilung 36%, die 5-Jahresheilung 18%. Die differenzierten Tumoren hatten eine bessere Prognose.

In einigen Fällen konnte mit der Zeit Ausreifung vom unreifen Neuroblastom zum Neuroblastom mit einzelnen Differenzierungstendenzen bis zum partiell differenzierten Neuroblastom (oder Ganglioneuroblastom) mit besserer Prognose und zum gutartigen Ganglioneurom beobachtet werden.

Das Rhabdomyosarkom wurde entsprechend seiner 3 histologischen Erscheinungsformen in einen embryonalen, einen alveolären und einen pleomorphen Typ eingeteilt.

In der Gruppe der embryonalen Rhabdomyosarkome fanden sich einige undifferenzierte Tumoren, die keine Querstreifung als Hinweis auf die rhabdomyogene Abstammung hatten. Besondere Beziehungen zum biologischen Verhalten konnten bei der geringen Gesamtzahl der Fälle (24 Patienten) nicht bewertet werden.

Am eindrucksvollsten wurde die Beziehung zwischen Histologie und biologischem Verhalten bei einer Subklassifizierung, die nicht nur histologische Grade der Nephroblastome und Neuroblastome berücksichtigte, sondern auch die klinischen Stadien. Damit ließen sich deutlich getrennte Risikogruppen oder Überlebensgruppen erkennen, die klinisch als therapeutische Zielgruppen von Bedeutung sein können.

Eine möglichst umfassende diagnostische Abklärung und prognostische Beurteilung der Tumoren ist die Voraussetzung einer optimalen (Chemo-) Therapie.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1.) Nephroblastom

- ABESHOUSE, B.S. : The management of Wilms' tumor as determined by national survey and review of the literature. J. Urol. (Baltimore) 77/6:792-813, 1957.
- ÅNGSTRÖM, Tord : Nephroblastoma in a case of agonadism. Cancer (Philadelphia) 18/7:857-62, 1965.
- BACHMANN, K., KRÖLL, W. : Der Wilms Tumor im ersten Lebensjahr. Dtsch. med. Wschr. 94:2598, 1969.
- BEMSON, P. F., VULLIAMY, D. G., TAUBMAN, J. O. : Congenital hypertrophie and malignancy. Lancet (London) 7279:468-69, 1963.
- BERNHEIM, M., PELLET, H., ALI, T. : Les tumeurs de Wilms chez l'enfant. Concours med. 86/16:2517-29, 1964.
- BIELKE, E. : Malignant neoplasmas of the kidney in children. Cancer (Philadelphia) 17/3:318-21, 1964.
- BONIFACI, E. : Nephrohemolytic syndrome in a patient affected by Wilms' tumor. Acta paediat. lat. (Reggio Emilia) 17/5:441-51, 1964.
- BURGERT, E. O. Jr., GLIDEWELL, O. : Dactinomycin in Wilms' tumor. J. Amer. med. Ass. 199:464, 1967.
- COLLINS, V. P. : Wilms' tumor, its behavior and prognosis. J. La. State Med. Soc. 107:474, 1955.
- COLLINS, V. P. : The treatment of Wilms' tumor. Cancer 11:89-94, 1958.
- D'ANGIO, G. J. : Management of children with Wilms' tumor. Cancer 30:1528, 1972.
- EDELSTEIN, G., WEBB Jr., R. S., ROMSDAHL, M. M., ARBOIT, J. M. : Extrarenal Wilms' tumor. Amer. J. Surg. 109/4:509-12, 1965.
- FITZGERALD, W. L., HARDIN, H. C. jr. : Bilateral Wilms' tumor in a Wilms' tumor-family: case report. J. Urol. 73:468-474, 1955.
- FLEMING, J. D., JOHNSON, W. W. : Clinical and pathologic staging as a guide in the management of Wilms' tumor. Cancer 26:660, 1970.
- GARCIA, M., DOUGLASS, C., SCHLOSSER, J. V. : Classification and prognosis in Wilms' tumor. La. Radiology 80/4:574-580, 1963.
- INNIS, M. D. : Nephroblastoma: Possible index cancer of childhood. Med. J. Aust. 1:18, 1972.
- JAGASIA, K., THURMAN, W., PICKETT, E., GRABSTADT, H. : Bilateral Wilms' tumors in children. J. Pediatr. 65:371, 1964.
- JAGASIA, K., THURMAN, W. : Congenital anomalies of the kidney in association with Wilms' tumors. Pediatrics 35/2:338-40, 1965.
- JEREB, B., Sandstedt, B. : Structure and size versus prognosis in nephroblastoma. Cancer (Philadelphia) 19:1825-1832, 1966.
- JOHNSON, S. M., MARSHALL, M. jr. : Primary kidney tumors of childhood. J. Urol. 74:707-20, 1955.
- JURUKOVA, Z. : Congenital malignant Neoplasmas. Zbl. Allg. Path. und Path. Anat. 102:7-8, 355-360, 1961.

- KINZEL, R. C., MILLS, S. D., CHILDS jr. D. S., De WEERD J. H.:
Wilms' tumor: a review of 47 cases. A discussion of the findings
and results of treatment histologically proved cases in a 15
year period. J. Amer. med. Ass. 174/15:1925-1929, 1960.
- KISSANE, J. M., SMITH, M. G.: Pathology of infancy and childhood.
Tumors of the sympathetic nervous system. The C. V. Mosby
Company, St. Louis, S. 706, 1967.
- KLAPPROTH, H. J.: Wilms' tumor: a report of 45 cases and an
analysis of 1.351 cases reported in the world literatur from
1940-1958. J. Urol. (Baltimore) 81/5:633-648, 1959.
- KRETSCHMER, H. L., HIBBS, W. G.: Mixed tumors of the kidney in
infancy and childhood, a study of 17 cases. Aus Int. Abstracts of
Surg., Gynec., Obst. 52:549-550, 1931.
- LATHEN, J. E., SMITH, K. H.: Wilms' tumor in an horse-shoe kidney:
a surviving case. J. Urol. (Baltimore) 88/1:25-28, 1962.
- LATTIMER, J. K., MELIKOW, M. M., USON, A. C.: J. Amer. med. Ass.
171/16:2163-2165, 1959: Nephroblastoma. Prognosis most favorable
in infants under one year of age.
- LAMPERT, F.: Krebs im Kindesalter. Urban und Schwarzenberg,
München-Berlin-Wien, 1970, S. 91-100, 3. Auflage, 1974.
- LOUFTI, A. H., MEHREZ, J., SHAHBENDER, S., ABDINE, F. H.: Hypo-
glycemia with Wilms' tumor., University of Cairo. Arch. Dis. Child-
hood. 39/204:197-203, 1964.
- MAC QUIGGEN, M. C., CERNY, J. C.: Wilms' tumor in a horseshoe
kidney. J. Urol. (Baltimore) 93/4:445-448, 1965.
- MAC CLENDON, S. J.: Wilms' tumour in children: report of a very unusual
case. Arch. Pediatr. 77/3:130-132, 1960.
- MÄKINEN, J., RAPOLA, J.: renal tumours in children. Helsinki, Finland.
Acta path. microbiol. scand. Sect. A, 83:237-244, 1975.
- MARSDEN, H. B., STEWART, J. K.: Problems of children's tumours in Britain.
Recent Results in Cancer Res. 13, 1968.
- MARGOLIS, L. W., SMITH, B. W., WARA, W. M., KUSHNER, J. H., DeLOMIER, A.:
Wilms' tumour-an interdisciplinary treatment program with and without
Dactinomycin. Cancer (Philadelphia) 32:619-622, 1973.
- MARTIN, L. W., KLOECKER, R. J.: Bilateral Nephroblastoma. Pediatrics
28:101-106, 1961.
- MASSON, P.: Le constituant nerveux des tumeurs de Wilms. Ann. Anat.
Path. Montreal, 2/2:133-149, 1957.
- MICHAEL: Tumors of infancy and childhood, 1964.
- PALECEK, L., HLADIK, M., STASEK, V., KOLAR, J.: Zur Behandlungs-
methodik embryonaler Mischtumoren der Niere bei Kindern. Univer-
sität Prag, Strahlentherapie 126/2:192-201, 1965.
- PEREZ, C. A., KAIMAN, H. A., KEITH, J., MILL, W. B., VIETTI, T. J.,
POWERS, W. E.: Treatment of Wilms' tumor and factors affecting
prognosis. Cancer 32:609, 1973.

- PLATT, B. B., LINDEN, G.: Wilms' tumor-a comparison of 2 criteria for survival. Cancer (Philadelphia) 17:1573-1578, 1964.
- STRØM, T.: A Wilms' tumor family. Acta Paediat. (Upsala) 46/6:601-604, 1957.
- SUTOW, W. W., G EHAN, E. A., HEYN, F. H, KUNG, R. M., MILLER, R. W., MURPHY, M. L., TRAGGIS, D. G.: Comparison of survival curves, 1956 versus 1962, in children with Wilms' tumor and neuroblastoma . Pediatrics 45:800, 1970.
- SHAW, MACKINTOSH et al.: Aniridia and Wilms' tumor. Brit. J. Ophthal. 52/11:846-48, 1968.
- WILLIS, R. A.: The pathology of the tumours of children. Oliver and Boyd, Edinburgh-London, 1962.
- WILMS, M.: Die Mischgeschwülste der Niere. Georgi, Leipzig, 1899.
- WOLFROM, J.: Doppelseitiger Wilms Tumor. Arch. Kinderklinik (Bremen) 158/2:159-163, 1958.
- ZUNIN, C., SOAVE, F.: Association of nephrotic syndrome and nephroblastoma in siblings. Ann. paediatr. (Basel) 203/1:29-38, 1964.
- ZÜLCH, K. J.: The newest development of experimental induced tumour of the central nervous system. J. Génét. hum. 17, 511, 1969.
- JEREB, B., SANDSTEDT, B.: Structure and size versus prognosis in nephroblastoma. Cancer (Philadelphia) 31:1473-1481, 1973.
- MILLER, R. W.: Fifty-two forms of childhood cancer: United States mortality experience, 1960-1966. J. Pediat. 75:685, 1969.

2.) Neuroblastom

- ANDERS, D., KINDERMANN, G., PFEIFER, U.: Metastasizing fetal neuroblastoma with involvement of the placenta simulating fetal erythroblastosis. Report of two cases. *J. Pediatr.* 82:50, 1973.
- BACHMANN, K. D.: Das Neuroblastoma sympathicum. Klinik und Prognose von 1030 Fällen. *Z. Kinderheilk.* 86:710, 1962.
- BACHMANN, K. D.: Tumoren des sympathischen Nervensystems, aus: *Handbuch der Kinderheilkunde*, Bd. 8, 2. Teil, 328-349, Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York, 1972.
- BECKWITH, J. B., PERRIN, E. V.: In situ neuroblastoma: A contribution to the natural history of neural crest tumors. *Amer. J. Path.* 43:1089, 1963.
- BILL, A. H.: The regression of neuroblastoma. *J. Pediatr. Surg.* 3: 103, 1968.
- BILL, A. H.: The implications of immune reactions to neuroblastoma. *Surg.* 66:415, 1969.
- BRAY, P. E. et al.: The coincidence of neuroblastoma and acute cerebellar encephalopathy in infants. *J. Pediatr.* 75:983, 1969.
- CHATTEN, J., VOORHESS, M. L.: Familial neuroblastoma: A report of a kindred with multiple disorders. *New Engl. J. Med.* 277:1230, 1967.
- CONFERENCE: Conference on the biology of neuroblastoma, September 1967, aus: *J. Pediatr. Surg.* 3:102-194, 1968.
- COX, D., YUNCKEN, C., SPRIGGS, A. I.: Minute chromatin bodies in malignant tumors of childhood. *Lancet* 2:55, 1965.
- D'ANGIO, G. J., EVANS, A. E., KOOP, C. E.: Special pattern of widespread neuroblastoma with a favourable prognosis. *Lancet* 1:1046, 1971.
- DELTA, B. G., PINKEL, D.: Bone marrow aspiration in children with malignant tumors. *J. Pediatr.* 64:542, 1964.
- DÖRR, W., ULE, G.: Spezielle pathologische Anatomie III: Drüsen mit innerer Sekretion, Geschlechtsorgane, Brustdrüse, Bewegungsapparat, Nervensystem, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1970.
- DREWS, R., WASILKOWSKI, A.: Neurogene Mediastinaltumoren. *Zbl. Chi.* 95:1609, 1970.
- DRUKKER, A.: Neuroblastoma: Report of three cases with long time survival. *Acta paediat. (Upsala)* 54:397ff, 1965.
- EKLÖF, O., GOODING, A.: Paravertebral widening in cases of neuroblastoma. *Brit. J. Radiol.* 40:358ff, 1967.
- EVANS, A. E., D'ANGIO, G. J., RANDOLPH, J. A.: A proposed staging for children with neuroblastoma. *Cancer* 27:374ff, 1971.
- EVANS, A. E., BLORE, J., HADLEY, R., TANINDI, S.: The La Brosse spot test: A practical aid in the diagnosis and management of children with neuroblastoma. *Pediatrics* 47:913ff, 1971.
- EVANS, A. E., HUMMELER, K.: The significance of primitive cells in marrow aspiration of children with neuroblastoma. *Cancer* 32:906ff, 1973.
- FORTNER, J. A., NICASTRI, A., MURPHY, M. L.: Neuroblastoma: Natural history and results of treatment 133 cases. *Ann. Surg.* 167:132ff, 1968.
- GANZ, P.: Die Nervengeschwülste des Thoraxinnenraumes (18 eigene Beobachtungen). *Chirurg* 25:58ff, 1954.

- GILTOW, S. E., BERTANI, L. M., RAUSEN, A., GRIBETZ, D., DZIEZIG, W.:
Diagnosis of neuroblastoma by qualitative and quantitative determination of catecholamine metabolites in urine. *Cancer* 25:1377ff, 1970.
- GREENFIELD, L. J., SHELLY, W. M.: The spectrum of neurogenic tumours of the sympathetic nervous system. Maturation and adrenergic function. *J. Nat. Cancer Inst.* 35:215ff, 1965.
- GRISWORD, J. D.: Neuroblastoma in infancy and childhood. *Med. Ann. D. C.* 33:100ff, 1964.
- GROSS, R. E., FARBER, S., MARTIN, L. J.: Neuroblastoma sympathicum *Pediatrics* 23:1179ff, 1959.
- HELLSTRÖM, I., HELLSTRÖM, K. E., BILL, A. H., PIERCE, G. E., YANG, J. P. S.: Studies on cellular immunity to human neuroblastoma cells. *Int. J. Cancer* 6:172ff, 1970.
- HERZOG, E.: Primäre Sympathicusgeschwülste, aus *Handb. der spez. Path. Anat. und Hist.*, 5. Teil, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1955.
- HERXHEIMER, G.: Über Tumoren des Nebennierenmarks, insbesondere das Neuroblastoma sympathicum. *Beitr. path. Anat.* 57:112ff, 1914.
- HUGHES, M., MARSDEN, H. B., PALMER, M. K.: Histologic patterns of neuroblastoma related to prognosis and clinical staging. *Cancer* 34:1706-1711, 1974.
- HUTCHISON, R.: On suprarenal sarcoma in children with metastases in the skull. *Q. J. Med.* 1:33-38, 1907.
- IRLE, U.: Diarrhoe als Symptom bei neurogenen Tumoren. *Z. Kinderchir. Suppl.* 6:126ff, 1969.
- JANSEN, H. H.: Klinische Pathologie der Paraganglien. *Münch. Med. Wochschr.* 106:1449ff, 1964.
- JOUTE, P. A., WADMAN, S. K., Van PUTTEN, W. J.: Congenital neuroblastoma. Symptoms in mother during pregnancy. *Clin. Pediatr.* 9:206ff, 1970.
- KÄSER, H.: Zur biochemischen Differentialdiagnose catecholaminproduzierender Tumoren. *Oncologia* 20:52ff, 1966.

- KING, R. L., STORAASLI, I. P., BOLANDE, R. P.: Neuroblastoma: Review of twenty-eight cases and presentation of two cases with metastases and long survival. *Amer. J. Roentgenol.* 85:733, 1961.
- KINTZEL, H. W., KITLAK, W.: Sympathikustumoren im Kindesalter. *Chir. Prax.* 9:547ff, 1965.
- KOLDOVSKY, P.: Tumor specific transplantation antigen. *Rec. Res. Canc. Res.* 22, Springer Verlag, Berlin, 1969.
- LAMPERT, F.: Krebs im Kindesalter. Urban und Schwarzenberg, München-Berlin-Wien, 1970. 3. Auflage. 1974.
- LAMPERT, F., DIETMAIR, E.: Leukozyten-Adhärenz-Inhibition: Ein einfacher In-vitro-Test zum Nachweis tumorspezifischer Immunität und blockierender Serumfaktoren bei Kindern mit Malignomen. *Infection* 1:17ff, 1973.
- De LORIMIER, A. A., BRAGG, K. U., LINDEN, G.: Neuroblastoma in childhood. *Amer. J. Dis. Child.* 118:441ff, 1969.
- MARSDEN, H. B., STEWART, J. K.: Tumours in children. Chapter 9. Springer Verlag, Berlin, 1968.
- MARTIN, R. F., BECKWITH, J. B.: Lymphoid infiltrates in neuroblastomas; their occurrence and prognostic significance. *J. Pediatr. Surg.* 3:161ff, 1968.
- MASON, G. A. et al.: Adrenalin-secreting neuroblastoma in an infant. *Lancet* II:322ff, 1957.
- MILLER, R. W., FRAUMENI, J. F., HILL, J. A.: Neuroblastoma: epidemiologic approach to its origin. *Amer. J. Dis. Child.* 115:253ff, 1968.
- NICHOLS, W. W.: Cytogenetic aspects of neuroblastoma. *J. Pediatr. Surg.* 3:143ff, 1968.
- PEPPER, W.: A study of congenital sarcoma of the liver and suprarenal. *Amer. J. Med. Sci.* 121:287-298, 1901.
- PETERSON, D. R.: The epidemiology of neuroblastoma. *J. Pediatr. Surg.* 3:135ff, 1968.
- PETERSON, D. R., BILL, A. H., KIRKLAND, I. S.: Neuroblastoma trends in time. *J. Pediatr. Surg.* 4:244ff, 1969.
- PINKEL, D., PRATT, C., HOLTON, C., JAMES, D., WRENN, E., HUSTU, O.: Survival of children with neuroblastoma treated with combination chemotherapy. *J. Pediatr.* 73:928ff, 1968.
- RICE, M. S.: Neuroblastoma in childhood. *Austr. Paed.* 2:1ff, 1966.
- ROBERTSON, H. E.: Das Ganglioneuroblastom, ein besonderer Typ im System der Neurome. *Virchows Arch.* 220:147ff, 1915.
- SHANKLIN, D. R., SOTELO-AVILA, C.: In-situ tumors in fetuses, newborns, and young infants. *Biol. Neonat.* 14:286ff, 1969.
- SCHWEISGUTH, O.: Treatment of neuroblastoma. *J. Ped. Surg.* 3:183, and: Excretion of catecholamine metabolites in urine of neuroblastoma patients. *J. Ped. Surg.* 3:118ff, 1968.
- SMITH, R.: A case of adrenal neuroblastoma. *Lancet* II:214ff, 1932.

- STRAUSS, L., DRISCOLL, S. G.: Congenital neuroblastoma involving the placenta. Report of two cases. *Pediatrics* 34:23ff, 1964.
- SUTOW, W. W., GEHAN, E. A., HEYM, R. M., KUNG, F. A., MILLER, R. W., MRPHY, M. L., TRAGGIS, D. G.: Comparison of survival curves, 1956 versus 1962, in children with Wilms-tumor and neuroblastoma. *Pediatrics* 45:800ff, 1970.
- SY, W. M., EDMONDSON, J. H.: The development defects associated with neuroblastoma-etiological implications. *Cancer* 22:234ff, 1968.
- UNGEHEUER, E., HARTEL, W.: Therapie maligner Tumoren II, Enke-Verlag, Stuttgart, 1968.
- VIRCHOW, R.: Hyperplasie der Zirbel und der Nebennieren. In: Die krankhaften Geschwülste. Hirschwald, Berlin, 1864.
- Von STUD NITZ, W.: Über die Ausscheidung der 3-Methoxy-4-Hydroxy-phenylelessigsäure (Homovanillinsäure) beim Neuroblastom und anderen neuralen Tumoren. *Klin. Wschr.* 40:163ff, 1962.
- WAGGET, J., AHERNE, G., AHERNE, W.: Familial neuroblastoma: report of two sib pairs. *Arch. Dis. Child.* 48:63ff, 1973.
- WAKONIG-VAARTAJA, T., HELSON, L., BAREN, E., KOSS, L. G., MURPHY, L.: Cytogenetic observations in children with neuroblastoma. *Pediatrics* 47:839ff, 1971.
- WATZKA, M.: Die Paraganglien, in: Hdb. der mikrosk. Anat. d. Menschen, 4. Teil. Springer Verlag, Berlin, 1943.
- WIEBERDINK, J.: Foetal haemic metastasis. An explanation of the Pepper type of metastasis in adrenal neuroblastoma. *Brit. J. Cancer* 11:378, 1957.
- WIESEL J.: BEITRÄGE zur Anatomie und Entwicklung der menschlichen Nebennieren. *Anat. Hefte* 19:481, 1902. .
- WILLIAMS, I. G., GREER, M.: Homovanillic acid and vanilmandelic acid in diagnosis of neuroblastoma. *J. Amer. Med. Ass.* 183:836ff, 1963.
- WILLIS, R. A.: Pathology of tumors, 4. ed., Butterworths, London, 1967.
- WYATT, G. M., FARBER, S.: Neuroblastoma sympathicum. Roentgenological appearance and radiation treatment. *Amer. J. Roentgen* 46:485, 1941.
- BECKWITH, J. B., MARTIN, R. F.: Observations on the histopathology of neuroblastoma. *J. Pediat. Surg.* 3:106-110, 1968.
- MÄKINEN, J.: Microscopic pattern as a guide to prognosis of neuroblastoma in childhood. *Cancer* 29:1637-1646, 1972.
- ZÜLCH, K. J.: The newest development of experimental induced tumour of the central nervous system. *J. Génét. hum.* 17:511, 1969.

3.) Rhabdomyosarkom

- HORN, R. C. Jr., ENTERLEIN, H. T.: Rhabdomyosarcoma; clinicopathological study and classification of 39 cases. *Cancer* 11:181-199, 1958.
- LAMPERT, F.: Krebs im Kindesalter. Urban und Schwarzenberg. München-Berlin-Wien, 1970, S. 101-107, 3. Auflage, 1974.
- LAWRENCE, W. Jr., JEGGE, G., FOOTE, F. W. Jr.: Embryonal rhabdomyosarcoma: a clinicopathological study, *Cancer* 17:361-376, 1964.
- LI, F. P., FRAUMENI, J. F.: Rhabdomyosarcoma in children: Epidemiologic study and identification of a familial cancer syndrome, *J. Natl. Cancer Inst.* 43:1356-1373, 1969.
- MEISTER, P.: Persönliche Mitteilungen, 1976.
- MILLER, R. W.: Fifty-two forms of childhood cancer: United States mortality experience, 1960-1966. *J. Pediatr.* 75:685, 1969.
- RAGAB, A. H., VIETTI, T. J., PEREZ, C. A., BERRY, D. H.: Malignant tumors of the soft tissues. Aus: *Clinical Pediatric Oncology*, the C. V. Mosby Company (Saint Louis), 1973, S. 450-460.
- RIOPELE, J. L., THERIAULT, J. P.: Sur une forme meconnue de sarcome des parties molles: le rhabdomyosarcoma alveolaire, *Ann. Anat. Pathol.* 1:88-111, 1956.
- PATTON, R. B., HORN, R. C. Jr.: Rhabdomyosarcoma: clinical and pathological features and comparison with human fetal and embryonal skeletal muscle, *Surgery* 52:573-584, 1962.
- PFANNENSTIEL, J.: Das traubige Sarkom der Cervix uteri. *Virchows Arch. path. Anat.* 127:305, 1892.
- STOBBE, G. D., DARGEON, H. W.: Embryonal rhabdomyosarcoma of head and neck in children and adolescents, *Cancer* 3:826-836, 1950.
- SUTOW, W. W.: Chemotherapeutic management of childhood rhabdomyosarcoma in neoplasia in childhood, presented at the Twelfth Annual Clinical Conference on Cancer, 1967, at the University of Texas, M. D. Anderson Hospital and Tumor Institute, Houston, Texas, Chicago, 1969, Year Book Medical Publishers, Inc., pp. 201-208.
- SUTOW, W. W., BERRY, D. H., HADDY, T. B., SULLIVAN, M. P., WATKINS, W. L., WINDMILLER, J.: Vincristine sulfate therapy in children with metastatic soft tissue sarcoma, *Pediatrics* 38:465-472, 1966.
- SUTOW, W. W., SULLIVAN, M. P., RIED, H. L., TAYLOR, H. G., GRIFFITH, K. M.: Prognosis in childhood rhabdomyosarcoma, *Cancer* 25:1384-1390, 1970.
- TAN, C., MOORE, O.: Chemotherapy for malignant tumors in children. In Conley, J., editor: *Cancer of the head and neck*, Washington, Butterworth Publishers, Inc., 1967, S. 477-488.

Lebenslauf

Am 11. November 1948 wurde ich als Sohn des Sonderschullehrers Paulus Middeke und seiner Ehefrau Josefa, geb. Weidner, in Olsberg in Westfalen geboren.

1954-58 Volksschule in Olsberg

1958-67 Gymnasium Petrinum in Brilon/NRW

11.7.67 Abitur

1967-68 2 Semester Betriebswirtschaftslehre an der Universität Münster.

1968-70 1 1/2 Jahre Bundeswehr im Sanitätsdienst

1970 SS Studium der Humanmedizin an der LMU München

1974 heiratete ich Evelyn Cenkova, Diplom Psychologin

17.12.75 Staatsexamen an der Universität München

4.-10.76 6 Monate Medizinalassistent auf der Abteilung für Unfallchirurgie im Krankenhaus München-Neuperlach.

1.12.76 Medizinalassistent an der II. Med. Univ. Klinik München.

